

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵓⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :/DP/ 2017

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le : Juinlet 2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

### Etude de la Sécabilité de trois génériques de Bisoprolol Fumarate 5 mg

Réalisé par :

M<sup>r</sup> Hassane SAADOUN

M<sup>r</sup> Merouane YOUNSI

Encadrées par :

D<sup>r</sup> M. MAMOU

Composition du jury :

- |                                 |      |                     |       |                    |
|---------------------------------|------|---------------------|-------|--------------------|
| - DR F. KESSAL                  | MAHU | Faculté de Médecine | UMMTO | Présidente du jury |
| - D <sup>r</sup> H. BEN SI SAID | AHU  | Faculté de Médecine | UMMTO | Examineur          |



## Dédicaces

Je dédie ce travail à ma mère, à mon  
père, à Yacine, Louisa, Rachid, Naima,  
Lila et Boualem.

Je le dédie à Mimi

Je le dédie à la mémoire de Ghanou,  
Smail, Lyès Sarah et Lilia

Je le dédie à tous mes amis, à tous mes  
collègues

Hassane SAADOUN

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail*

*À ma raison de vivre, ma mère*

*À mon père, ma source de courage et d'énergie*

*À mes chers frères Mohamed, Omar, Ibrahim*

*À mes chers sœurs Taoues et Yamina*

*À mes amis Abdeslam, Lotfi*

*Sans l'aide de qui je ne serais jamais arrivé*

*Là où je suis aujourd'hui*

*Merouane*

## **Remerciements**

Nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, aussi bien ceux qui nous ont encadrés en sixième année, à l'instar de notre promoteur, le Dr Maamou que les autres professeurs et personnels hospitaliers qui nous ont suivis pendant nos stages pratiques et tout au long de notre cursus universitaire.

Nous remercions aussi chaleureusement le Dr Ben Si Saïd pour ses conseils avisés et pour le temps qu'il nous a consacré.

Nous remercions le Dr Kolli.M pour sa contribution et ses précieux conseils.



## Table des matières

Dédicaces	
Remerciements	
Table des matières	
Liste des abréviations.....	i
Liste des tableaux.....	iii
Liste des figures.....	vi
Introduction.....	1
Objectifs.....	2
Partie théorique	
I. Bisoprolol Fumarate.....	3
1. Introduction.....	3
2. Historique des bêtabloquants.....	3
3. Structure chimique.....	3
4. Caractéristiques physico-chimiques du Bisoprolol Fumarate.....	4
5. Indications.....	4
5.1. Hypertension artérielle.....	5
5.2. Angor.....	5
5.3. Insuffisance cardiaque.....	5
6. Pharmacodynamie.....	5
6.1. Mécanisme d'action.....	5
7. Pharmacocinétique.....	6
7.1. Absorption.....	6
7.2. Distribution tissulaire.....	7
7.3. Métabolisme.....	7
7.4. Excrétion.....	7
8. Posologie et mode d'administration.....	7
8.1. Insuffisance cardiaque stable.....	6
8.2. Hypertension artérielle.....	7
8.3. Prophylaxie des crises d'angor d'effort.....	7
9. Contre-indications.....	7
10. Mises en garde et précautions d'emploi.....	7
11. Effets indésirables.....	9
12. Interactions médicamenteuses.....	9
13. Grossesse.....	10
14. Allaitement.....	10
15. Surdosage et toxicité.....	10
14.1. Symptômes.....	10
14.2. Conduite à tenir en cas de surdosage.....	10
II. Insuffisance cardiaque.....	11
1. Définition.....	11
2. Formes cliniques.....	11
2.1. Insuffisance cardiaque aiguë et chronique.....	11
2.2. Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée ou altérée.....	11
2.3. Insuffisance cardiaque gauche ou droite.....	12
3. Compensation de l'insuffisance cardiaque chronique.....	12
4. Traitement de l'insuffisance cardiaque par bêtabloquants.....	13
5. Bisoprolol et insuffisance cardiaque.....	14
5.1. Schéma thérapeutique.....	15
5.2. Posologie.....	15



II. Les comprimés.....	16
1. Définition.....	16
2. Les types de comprimés.....	16
3. Caractéristiques des comprimés.....	17
4. Fabrication des comprimés.....	19
III. Généralités sur la sécabilité.....	26
1. Définition.....	26
2. Ampleur du phénomène.....	26
3. Causes de la division des comprimés sécables.....	26
3.1. Ajustement thérapeutique.....	27
3.2. Amélioration de l'observance.....	27
3.3. Facteur économique.....	28
4. Implications et inconvénients de la division du comprimé.....	28
4.1. Imprécision de la dose administrée.....	29
4.2. Erreurs de dosage et d'administration.....	29
4.3. Modification de la pharmacocinétique.....	29
4.4. Risques de contamination.....	30
4.5. Modification des propriétés organoleptiques.....	30
4.6. Modification des conditions de stockage.....	31
5. Facteurs influençant la sécabilité d'un comprimé.....	31
5.1. Facteurs galéniques.....	32
5.2. Facteurs humains.....	33
6. La sécabilité dans les pharmacopées.....	34
6.1. Pharmacopée européenne.....	34
6.1.1. Test de l'uniformité de masse.....	35
6.1.2. Test de l'uniformité de teneur.....	35
6.2. Pharmacopée Américaine.....	35
6.2.1. Uniformité de masse.....	35
6.2.2. Uniformité de teneur.....	36
6.3. Comparaison des approches américaine et européenne de la sécabilité.....	36
Partie Pratique	
Rappel des objectifs.....	38
I. Matériels et méthodes.....	39
1. Matériels.....	39
1.1. Matières premières et réactifs.....	39
1.2. Appareillage et équipement.....	40
1.3. Verrerie.....	40
1.4. Autres.....	40
2. Méthodes.....	41
2.1. Pesées.....	41
2.2. Dosage du Bisoprolol fumarate par HPLC.....	41
2.3. Outils statistiques.....	43
2.3.1. Introduction.....	43
2.3.2. Etude préliminaire de la dispersion des variables masse et teneur en principe actif.....	44
2.3.3. Tests d'hypothèses.....	45
2.3.4. Corrélation masse-teneur en principe actif.....	47
II. Résultats.....	51
1. Résultats de l'étude des variations de masse.....	51
1.1. Résultats des pesées.....	51



1.2. Résultats du test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés entiers.....	54
1.3. Résultats du test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables.....	55
1.4. Résultats de l'analyse statistique des variations de masse.....	56
1.4.1. Mesures de dispersion.....	56
1.4.2. Tests d'hypothèses.....	58
2. Résultats de l'étude des variations des teneurs en principe actif.....	62
2.1. Courbe d'étalonnage.....	62
2.2. Dosage des comprimés entiers.....	63
2.3. Dosage des demi-comprimés.....	63
2.4. Tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la teneur en principe actif pour les comprimés entiers.....	63
2.5. Test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables.....	64
2.6. Etude statistique des variations des teneurs en principe actif.....	65
2.6.1. Mesures de dispersion.....	65
2.6.2. Tests d'hypothèses.....	67
3. Recherche de corrélation entre les variations de masse et celles des teneurs en principe actif.....	72
3.1. Données.....	72
3.2 Diagrammes de corrélation.....	73
3.3 Coefficients de corrélation.....	75
III. Discussion des résultats.....	77
1. Etude de l'uniformité de la masse.....	77
2. Etude des variations de teneurs en principe actif.....	81
3. Etude de la corrélation masse-teneur.....	86
4. Conclusion et recommandations .....	90



### Liste des abréviations

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AMM** : Autorisation de Mise sur Marché

**CYP3A4** : Cytochrome P 450

**Cp** : Comprimé

**CFR** : Code of Fédéral Régulation

**DCI** : Dénomination Internationale Commun

**FEVG** : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

**FDA**: Food and Drug Administration

**HTA**: Hypertension Arterial

**HPLC**: High Pressure Liquid Chromatography

**ICH**: International Council for Harmonisation

**IV** : Intraveineux

**IC** : Insuffisance Cardiaque

**ICC** : Insuffisance Cardiaque Chronique

**ICA** : Insuffisance Cardiaque Aigu

**IEC** : Inhibiteur d'Enzyme de Conversion

**NYHA** : New York Heart Association

**OMS** : Organisation Mondial de Santé

**PA** : Principe Actif

**PH, Euro** : Pharmacopée Européenne

**QQ plot** : Quartile Quantile plot

**RSD** : Relative Standard Déviation

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**USP** : United States pharmacopeial

**X** : premier générique de notre étude

**XD** : la partie Droite de comprimé de premier générique

**XG** : la partie Gauche de comprimé de premier générique

**Y** : deuxième générique de notre étude

**YD** : la partie Droite de comprimé de deuxième générique



**YG** : la partie Gauche de comprimé de deuxième générique

**Z** : troisième générique de notre étude

**ZD** : la partie Droite de comprimé de troisième générique

**ZG** : la partie Gauche de comprimé de troisième générique



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : propriétés physicochimiques du Bisoprolol Fumarate.....	4
<b>Tableau II</b> : matériels du laboratoire de chimie analytique utilisés dans le présent travail....	40
<b>Tableau III</b> : prises d'essai, volumes de dissolution et concentrations finales des étalons .....	42
<b>Tableau IV</b> : masses totales des comprimés du générique X, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).....	51
<b>Tableau V</b> : masses totales des comprimés du générique Y, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).....	51
<b>Tableau VI</b> : masses totales des comprimés du générique Y, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).....	52
<b>Tableau VII</b> : pertes de masse après division des comprimés entiers pour les trois génériques X, Y et Z.....	53
<b>Tableau VIII</b> : écarts tolérés selon la masse moyenne des comprimés.....	54
<b>Tableau IX</b> : conformité des trois génériques au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la masse.....	54
<b>Tableau X</b> : résultats test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables (sur les 30 demi-comprimés D).....	55
<b>Tableau XI</b> : Ecart types, Coefficients de variation et RSD pour les masses des comprimés entiers des trois génériques.....	56
<b>Tableau XII</b> : écart types, coefficients de variation et coefficients de variations relatifs (RSD) pour les moitiés de comprimés D des trois génériques.....	56
<b>Tableau XIII</b> : résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux masses des demi- comprimés des séries XD, XG, YD, YG, ZD et ZG à l'aide du logiciel R.....	58
<b>Tableau XIV</b> : test t de Student pour les échantillons XD, XG, YD, YG, ZD et ZG.....	61
<b>Tableau XV</b> : test t de Wilcoxon à un échantillon pour les échantillons XD, XG, YD, YG, ZD et ZG.....	61
<b>Tableau XVI</b> : test de Student pour deux échantillons indépendants appliqué aux paires d'échantillons XD-XG, YD-YG et ZD-ZG.....	62
<b>Tableau XVII</b> : test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour deux échantillons indépendants appliqué aux paires d'échantillons XD-XG, YD-YG et ZD-ZG .....	62
<b>Tableau XVIII</b> : teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X et Y.....	64
<b>Tableau XIX</b> : teneurs en PA des demi-comprimés des génériques X et Y.....	64
<b>Tableau XX</b> : application du test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur aux comprimés entiers des génériques X et Y.....	65



<b>Tableau XXI</b> : test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables avec teneur théorique = 2,5 mg.....	<b>65</b>
<b>Tableau XXII</b> : test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables avec, pour teneur théorique, la moyenne des teneurs en PA des demi-comprimés dosés.....	<b>66</b>
<b>Tableau XXIII</b> : moyennes, écarts types, coefficients de variation et RSD des teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X corrigé et Y.....	<b>66</b>
<b>Tableau XXIV</b> : moyennes, écarts types, coefficients de variations et RSD des teneurs en PA des demi-comprimés des génériques X, Y et Z.....	<b>66</b>
<b>Tableau XXV</b> : test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux comprimés entiers des génériques X et Y (logiciel R).....	<b>68</b>
<b>Tableau XXVI</b> : test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux demi-comprimés des génériques X, Y et Z (logiciel R).....	<b>69</b>
<b>Tableau XXVII</b> : test t de Student à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des échantillons X corrigé et Y (logiciel R).....	<b>71</b>
<b>Tableau XXVIII</b> : test de Wilcoxon appliqué aux teneurs en PA des échantillons X corrigé et Y (logiciel R).....	<b>71</b>
<b>Tableau XXIX</b> : test t de Student appliqué aux teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons X corrigé et Y (logiciel R).....	<b>72</b>
<b>Tableau XXX</b> : test de Wilcoxon appliqué aux teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons X corrigé et Y.....	<b>72</b>
<b>Tableau XXXI</b> : test t de Student appliqué aux teneurs en PA des demi-comprimés appartenant aux échantillons XG, YG et ZD.....	<b>72</b>
<b>Tableau XXXII</b> : test de Wilcoxon à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des demi-comprimés appartenant aux échantillons XG, YG et ZD avec la valeur $\mu$ = moyenne des teneurs des demi-comprimés dosés.....	<b>73</b>
<b>Tableau XXXIII</b> : test t de Student appliqué aux teneurs en PA des demi-comprimés des échantillons XG, YG et ZD avec la valeur $\mu$ =2.5.....	<b>73</b>
<b>Tableau XXXIV</b> : test de Wilcoxon à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des échantillons XG, YG et ZD avec $\mu$ =2.5.....	<b>73</b>
<b>Tableau XXXV</b> : masses et teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X et Y.....	<b>74</b>
<b>Tableau XXXVI</b> : masses et teneurs en principe actif des demi-comprimés des échantillons X G, YG et ZD.....	<b>74</b>
<b>Tableau XXXVII</b> : coefficients de corrélation entre les masses et les teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons X et Y.....	<b>77</b>



**Tableau XXXVIII** : coefficients de corrélation entre les masses et les teneurs en PA des demi-comprimés des échantillons XG, YG et ZD.....77

**Tableau XXXIX** : coefficient de corrélation de Kendall pour les masses et les teneurs en PA des échantillons X et Y.....77

**Tableau XL** : coefficient de corrélation de Kendall pour les masses et les teneurs en PA des échantillons XG, YG et ZD.....78



### Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp.....	23
<b>Figure 2</b> : Différentes phases de la compression sur machine alternative.....	25
<b>Figure 3</b> : Machine à comprimer rotative.....	26
<b>Figure 4</b> : Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative.....	26
<b>Figure 5</b> : Exemples de diagrammes de corrélation.....	48
<b>Figure 6</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon XD.....	57
<b>Figure 7</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon XG.....	57
<b>Figure 8</b> : diagramme en boîte de la distribution des pourcentages des pertes de masse après division des comprimés du générique X.....	57
<b>Figure 9</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon YD.....	57
<b>Figure 10</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon YG.....	57
<b>Figure 11</b> : diagramme en boîte de la distribution des pourcentages des pertes de masse après division des comprimés du générique Y.....	57
<b>Figure 12</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon ZD.....	57
<b>Figure 13</b> : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon ZG.....	57
<b>Figure 14</b> : diagramme en boîte de la distribution des pourcentages des pertes de masse après division des comprimés du générique Z.....	57
<b>Figure 15</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon XD.....	59
<b>Figure 16</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon XG.....	59
<b>Figure 17</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon YD.....	59
<b>Figure 18</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon YG.....	59
<b>Figure 19</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon ZD.....	59



<b>Figure 20</b> : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon ZG.....	59
<b>Figure 11</b> : droite d'étalonnage du dosage par HPLC du Bisoprolol Fumarate.....	63
<b>Figure 22</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon X.....	67
<b>Figure 23</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon X corrigé.....	67
<b>Figure 24</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon Y.....	67
<b>Figure 25</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon XG.....	67
<b>Figure 26</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon YG.....	67
<b>Figure 27</b> : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon X.....	67
<b>Figure 28</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon X.....	69
<b>Figure 29</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon X corrigé.....	69
<b>Figure 30</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon Y.....	69
<b>Figure 31</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon XG.....	69
<b>Figure 32</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon YG.....	70
<b>Figure 33</b> : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon ZD.....	70
<b>Figure 34</b> : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon X corrigé.....	75
<b>Figure 35</b> : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon Y.....	75
<b>Figure 36</b> : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon XG.....	76
<b>Figure 37</b> : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon X corrigé.....	76
<b>Figure 38</b> : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon ZD.....	76

# **INTRODUCTION**



Le comprimé est la forme galénique la plus répandue, environ la moitié des médicaments vendus dans le monde sont des comprimés. Le succès de cette forme galénique s'explique par ses nombreux avantages comme la facilité d'administration, la facilité de préparation de différents dosages unitaires ou encore, la possibilité de l'adaptation du comprimé à différentes formes comme les formes retard, les formes à libération prolongée, etc.

Mais des facteurs comme l'absence de certains dosages, la difficulté d'administration de comprimés volumineux ou désagréables à la déglutition ou encore, le flat pringing incitent les professionnels de la santé et les particuliers à diviser les comprimés. Cette pratique est appelée sécabilité est très répandue dans tous les secteurs de la santé, aussi bien en milieu hospitalier qu'officinal.

Mais la division de comprimés en vue d'une adaptation posologique n'a pas que des avantages, elle peut être l'origine de quelques inconvénients et expose les patients à certains risques dont le plus important est sans doute l'imprécision des doses obtenues par division de comprimés entiers en sous-unités.

Le Fumarate de Bisoprolol, sujet de la présente étude, est un bêtabloquant prescrit dans le traitement de nombreuses pathologies cardio-vasculaires et il est l'une des trois molécules qui ont reçu une AMM avec une indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche.

Le Bisoprolol Fumarate est disponible dans les officines sous de plusieurs dosages dont les principaux sont le 5 mg et le 10 mg.

Mais dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la mise en place de la thérapie par Bisoprolol commence par des dosages inférieurs au dosage minimal produit par les laboratoires pharmaceutiques et qui est de 5 mg. Cet état de fait impose aux patients de diviser les comprimés pour adapter leurs prises à la posologie prescrite par les médecins.

Le nombre important et grandissant de cas d'insuffisance cardiaque en Algérie ainsi que la grande fréquence de la prescription du Bisoprolol dans le traitement de cette pathologie font que la division de ce médicament est une pratique qui concerne un grand nombre de patients.

L'index thérapeutique étroit du Bisoprolol et la grande variabilité interindividuelle de la réponse à cette molécule rendent nécessaire, voire indispensable, la précision de la sécabilité des génériques de Bisoprolol.

# **OBJECTIFS**



Ce mémoire a pour thème l'étude de la sécabilité de trois génériques du Bisoprolol Fumarate et a pour objectifs principaux :

- L'étude de l'efficacité et de la précision de la sécabilité des comprimés de chacun des trois génériques ;
- L'étude de la répartition de la masse des comprimés entiers entre les deux demi-comprimés ;
- L'étude de la conformité des teneurs en principe actif des demi-comprimés issus de la division des comprimés entiers ;
- L'étude de la symétrie de la division des comprimés, du point de vue de la répartition de la masse et de celle du principe actif ;
- La recherche d'une éventuelle corrélation entre les variations des masses des demi-comprimés obtenus par division des comprimés entiers et leurs teneurs en principe actif ;
- La détection d'éventuelles anomalies dans la sécabilité des trois génériques et la quantification analytique et statistique de celles-ci ;
- L'identification des génériques ayant les meilleures sécabilités ;
- Recherche des causes des éventuelles anomalies de la sécabilité des comprimés en confrontant les résultats empiriques de l'étude aux éléments d'information retrouvés dans la littérature ;
- La suggestion de modifications à même d'améliorer la sécabilité des génériques défaillants.

# **PARTIE THEORIQUE**

**CHAPITRE I**

**BISOPROLOL  
FUMARATE**



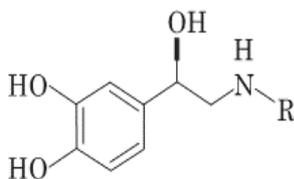
## 1. Introduction

Le Bisoprolol appartient à la classe des bêtabloquants. Ces médicaments fonctionnent en affectant la réponse du corps à certaines impulsions nerveuses, notamment au niveau cardiaque et vasculaire.

L'effet principal du Bisoprolol est de ralentir la fréquence cardiaque et d'ainsi rendre le cœur plus efficace tout en diminuant ses besoins en oxygène. [1], [2]

## 2. Historique des bêtabloquants [3]

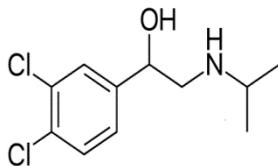
Les bêtabloquants adrénérgiques ont été découverts en 1958 par Powell et Slater grâce à leur observation de l'effet inhibiteur sur l'isoprénaline d'un analogue structurel de la substance, la dichloroisoprénaline. [4]



R=H : noradrénaline

R=CH<sub>3</sub> : adrénaline

R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : isoprénaline



Dichloroisoprénaline

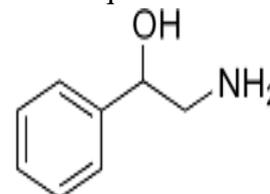
Mais ce n'est qu'en 1964 que la véritable histoire des bêtabloquants a commencé grâce aux études de Black sur le Propanolol et de nombreux analogues structuraux dont près d'une trentaine sont aujourd'hui commercialisés avec, dès le début des indications dans le traitement de maladies vasculaires. Ce n'est que pendant les années 90 que l'utilisation de bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche a été explorée et trois molécules ont reçu des AMM en vue de cette utilisation. [4]

## 3. Structure chimique

Il existe deux modèles principaux de structures chimiques pour les bêtabloquants :

### 3.1.1. Les phényléthanolamines

Ce sont les bêtabloquants les plus apparentés à l'adrénaline mais aussi les moins nombreux. Le chef de file des phényléthanolamines est le Labétalol qui est caractérisé par son action alpha et bêtabloquante.

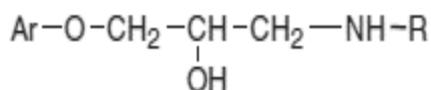




### 3.1.2. Les aryloxypropanolamine

Ce sont des analogues des précédentes molécules mais qui intègrent en plus un reste oxyméthylène. Ce sont les bêtabloquants les plus nombreux.

Leur structure comporte un noyau « Ar » qui peut être soit un cycle benzénique mono ou poly substitué ou un hétérocycle simple ou condensé.

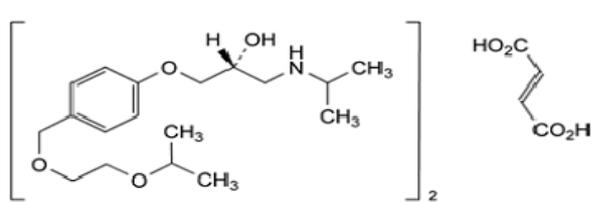


Le radical «R» est chez la majorité des molécules un groupement isopropyle ou tertbutyle et joue un rôle important dans la fixation de la molécule sur les récepteurs bêta-adrénergiques.

## 4. Caractéristiques physico-chimiques de Bisoprolol fumarate [4,5,6]

Les propriétés physicochimiques du Bisoprolol Fumarate sont résumées dans le tableau 01 suivant :

Tableau I : propriétés physicochimiques du Bisoprolol Fumarate.

DCI	Fumarate de Bisoprolol
Nom chimique	(2RS)-1-[4-[[2-(1-méthyléthoxy) éthoxy]-méthyl] phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl) amino]propan-2-ol fumarate
Formule chimique brute	C <sub>40</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub>
Formule chimique développée	
Pka	9,57 à 25°C.
Masse molaire	767 g/mol
Point de fusion	100°C
Solubilité	Très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique

## 5. Indications [1], [6], [8]

Le Bisoprolol est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor et de l'insuffisance cardiaque.



## 5.1. Hypertension artérielle

L'HTA est, d'après la définition de l'OMS, une augmentation pathologique de la tension artérielle. On parle d'hypertension lorsque la pression systolique est supérieure à 140 millimètres de mercure ou lorsque la pression diastolique est supérieure à 90 millimètres de mercure.[9], [10]

## 5.2. Angor

Aussi appelée angine de poitrine, c'est la douleur intermittente consécutive à l'apparition d'une ischémie myocardique, il existe différents type d'angors : [11], [12]

**5.2.1. L'angor stable chronique** : se caractérise par des douleurs peu fréquentes au cours d'une activité physique intense et qui cèdent rapidement à la prise d'un médicament.[13]

**5.2.2. L'angor instable** : regroupe l'angor d'apparition récente, l'angor d'effort chronique déstabilisé et l'angor survenant au repos. L'angor instable indique un risque élevé de survenue à court terme d'un infarctus du myocarde. [13]

**5.2.3. L'angor spastique, ou angor de Prinzmetal** : ne survient qu'au repos, généralement au petit matin. [13]

## 5.3. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un état pathologique dans lequel une anomalie de la fonction cardiaque est responsable de l'incapacité du cœur à assurer un débit circulatoire suffisant pour faire face aux besoins des différents organes en oxygène.[1], [14]

Vu l'importance de cette indication du Bisoprolol Fumarate dans la présente étude de sécabilité, elle sera plus amplement détaillée dans le chapitre suivant.

## 6. Pharmacodynamie

### 6.1. Mécanisme d'action

Le Bisoprolol est un antagoniste compétitif des catécholamines, qui se fixe à leur place sur les récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques «cardiosélectif».

L'activation des récepteurs  $\beta_1$  (situé principalement dans le cœur) par les catécholamines provoque une :

- Augmente la fréquence cardiaque, effet chronotrope positif,
- Augmentation de la force de contraction cardiaque, effet inotrope positif,
- Augmentation de la vitesse de conduction auriculoventriculaire, effet dromotrope positif,



- Augmentation de l'excitabilité ventriculaire, effet bathmotrope positif,
- Augmentation de la sécrétion de la rénine.[15], [16]

Les récepteurs bêta-adrénergiques possèdent deux sites de liaisons : un site de fixation et un site d'activation de l'effet biologique. Les catécholamines se fixent aux deux sites de liaison. Les agents bêtabloquants ne se fixent qu'au site de fixation, n'entraînant donc pas d'effets de la stimulation bêta-adrénergique. [15]

## **7. Pharmacocinétique**

### **7.1. Absorption**

Le Bisoprolol est presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et a une biodisponibilité absolue d'environ 90% et la concentration plasmatique maximale est atteinte entre la première et la troisième heure après administration orale.[6]

L'apport alimentaire concomitant n'affecte pas l'absorption du Bisoprolol, donc il peut être pris indépendamment de l'apport alimentaire.[6], [7]

### **7.2. Distribution tissulaire**

Le volume apparent de distribution du Bisoprolol est de 3,5 L / kg dont environ 30% est liée aux protéines sériques.[6], [7] cette liaison est pharmacologiquement insignifiante donc la distribution tissulaire du Bisoprolol n'est pas affectée par des modifications physiopathologiques des protéines plasmatiques.[6]

### **7.3. Métabolisme**

Le Bisoprolol est principalement métabolisé par les CYP3A4 hépatiques environ 50% de la dose administrée est transformée en métabolites inactifs.[6], [7].

### **7.4. Excrétion**

Le Bisoprolol est éliminé par deux voies également efficaces, c'est-à-dire environ la moitié de la dose est métabolisée à trois métabolites polaires inactifs dans le foie qui sont ensuite éliminés par les reins. L'autre moitié est excrétée par voie rénale sous forme inchangée.[6], [7]

La demi-vie du Bisoprolol chez les volontaires sains est de 10 à 12h, ce qui permet son administration par un régime d'une dose par jour chez l'homme.[6], [7]

## **8. Posologie et mode d'administration**

### **8.1. Insuffisance cardiaque stable**

Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par Bisoprolol cette instauration nécessite une période de titration.



La posologie maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée.

La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de Bisoprolol doivent toujours être envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable. [1], [17]

## **8.2. Hypertension artérielle**

La posologie usuelle est de 1 comprimé de 10 mg par jour, de préférence pris le matin. Cependant, dans quelques cas sévères, une posologie de 20 mg peut être nécessaire. En outre, un effet additif peut être obtenu par l'association avec les diurétiques. [1], [17]

## **8.3. Prophylaxie des crises d'angor d'effort**

La posologie usuelle est de 1 comprimé de 10 mg par jour, en une seule prise ; elle peut être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire. [1], [17]

## **9. Contre-indications**

Le traitement par le Bisoprolol reste contre-indiqué en cas :

- D'asthme, broncho-pneumopathies ;
- De bloc auriculo-ventriculaire ;
- De bradycardie sinusale ou de maladie sinusale.

De ce fait, des mesures de précaution doivent être observées chez les sujets très âgés, de plus de 75 ans, qui sont par ailleurs, rarement inclus dans les essais thérapeutiques et chez lesquels une dysfonction sinusale latente est fréquente [8,19].

## **10. Mises en garde et précautions d'emploi**

### **10.1. Mises en garde**

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou mort subite. [17]

### **10.2. Précaution d'emploi**

#### **10.2.1. Angor**

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, la posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor. [17].



### **10.2.2. Insuffisance cardiaque**

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le Bisoprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.[1], [17]

### **10.2.3. Bradycardie**

Au cas où la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 à 55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.[17]

### **10.2.4. Bloc auriculoventriculaire du premier degré**

Étant donné leur effet dromotrope négatif, le Bisoprolol doit être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré.[17]

### **10.2.5. Angor de Prinzmetal**

L'utilisation de Bisoprolol (bêtabloquant bêta-1 cardiosélectif) est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.[17]

### **10.2.6. Troubles artériels périphériques**

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques il convient de privilégier un bêtabloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.[17]

### **10.2.7. Sujet diabétique**

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'auto surveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.[17]

### **10.2.8. Réactions allergiques**

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.[17]

### **10.2.9. Anesthésie générale**

Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.[17]

### **10.2.10. Thyrotoxicose**

Les bêtabloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.[17]

### **10.2.11. Sportifs**

Une réaction positive peut être induite lors des contrôles antidopage.[1], [17]



## 11. Effets indésirables [1], [17]

### 11.1. Les effets les plus fréquents

Bradycardie, vertige, céphalée, asthénie, fatigue, nausée, vomissement, diarrhée, constipation, refroidissement des extrémités, hypotension artérielle, aggravation d'une insuffisance cardiaque.

### 11.2. Les effets les moins fréquents

Bronchospasme, crampe, hypotension orthostatique, bloc auriculoventriculaire, dépression, faiblesse musculaire.

### 11.3. Les effets rares

Syncope, hypersécrétion lacrymale, conjonctivite, rhinite, modification de l'acuité auditive, douleur thoracique, hypertriglycéridémie, augmentation des transaminases, hépatite, impuissance.

Bouffée vasomotrice, éruption cutanée, psoriasis, alopecie, prurit, trouble de sommeil, cauchemar, hallucination.

## 11. Interactions médicamenteuses

### 11.1. Associations médicamenteuses contre-indiquées [7], [17]

- Floctafénine : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants ;
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

### 11.2. Associations médicamenteuses déconseillées [7], [17]

Amiodarone : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

### 11.3. A prendre en compte [7], [17]

- AINS : réduction de l'effet antihypertenseur ;
- Antagonistes du calcium (dihydropyridines) : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée ;
- Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif) ;
- Corticoïdes, tétracosactide : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes) ;
- Méfloquine : risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).



## **12. Grossesse**

- Aspect tératogène : Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêtabloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance ; [17]
- Aspect néonatale : Surveillance le nouveau-né pendant 3 à 5 jours (risque d'hypoglycémie bradycardie, et décompensation cardiaque). [1], [17]

## **13. Allaitement**

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait, le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.[1], [17]

## **14. Surdosage et toxicité**

La dose létale 50 par voie oral chez les souris est de 100 mg/kg et de 200 mg/kg et 500mg/kg par voie cutanée chez les lapins et les rats.[7]

### **14.1. Symptômes**

Les symptômes de surdosage incluent l'insuffisance cardiaque congestive (marquée par un gain de poids soudaine, un gonflement des jambes, des pieds et des chevilles, une fatigue et un essoufflement), une respiration difficile ou laborieuse, une pression artérielle basse, une glycémie faible et un rythme cardiaque lent [7]

### **14.2. Conduite à tenir en cas de surdosage**

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration : d'atropine, 1 à 2 mg IV, de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable, suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêtabloquants : glucagon sur la base de 0,3 mg/kg, hospitalisation en soins intensifs, isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.[17]

## **CHAPITRE II**

# **INSUFFISANCE CARDIAQUE**



## 1. Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est définie par l'incapacité du cœur à effectuer son travail de pompe. C'est un ensemble de symptômes qui font que le cœur n'assure pas le débit sanguin nécessaire aux besoins de l'organisme.[17]

La société européenne de cardiologie définit l'insuffisance cardiaque comme étant « la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque au repos ou à l'effort associés à une preuve de préférence échocardiographique de dysfonctionnement cardiaque systolique ou diastolique au repos et en cas de doute diagnostique, associés à une réponse favorable au traitement habituel de l'insuffisance cardiaque ».[18]

Du point de vue physiopathologique, l'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour pourvoir aux besoins de l'organisme ou une pression de remplissage ventriculaire gauche dépassant la normale.[19]

## 2. Formes cliniques

Il existe plusieurs formes cliniques de l'insuffisance cardiaque, toutes différentes par leurs manifestations et les modalités de leur prise en charge.

### 2.1. Insuffisance cardiaque aiguë et chronique

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est caractérisée par l'apparition brutale de signes de l'insuffisance cardiaque, un état de décompensation ou d'aggravation associé à des signes congestifs pulmonaires et ou périphériques comme des œdèmes aigus pulmonaires ou périphériques ainsi qu'une hypoperfusion périphérique.

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) est une situation stable d'atteinte des capacités cardiaques et dans laquelle le patient peut être asymptomatique ou présenter occasionnellement des signes d'insuffisance cardiaque comme une dyspnée d'effort. [18]

### 2.2. Insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée ou altérée

On distingue principalement deux types d'insuffisance cardiaque selon l'état de la fonction systolique.



L'insuffisance cardiaque associée à une dysfonction systolique du ventricule gauche, aussi appelée insuffisance cardiaque classique est caractérisée par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 45%.

L'insuffisance cardiaque associée à une fonction systolique préservée, aussi appelée insuffisance cardiaque diastolique est caractérisée par la présence de signes d'insuffisance cardiaque associée à une FEVG normale ou légèrement en dessous de la normale (FEVG  $\geq$  45%).

Cette forme d'insuffisance cardiaque est la plus répandue, notamment chez les femmes et les personnes âgées. L'insuffisance cardiaque avec préservation de la fonction systolique aurait une apparition favorisée par certaines pathologies comme l'hypertension artérielle ou le diabète.[18]

### **2.3. Insuffisance cardiaque gauche ou droite**

#### **2.3.1. Insuffisance cardiaque droite**

Dans l'insuffisance cardiaque droite, il y a une baisse du débit pulmonaire, une augmentation des pressions du ventricule droit et de l'oreillette droite et une hyperpression veineuse avec une baisse du débit cardiaque.

Ces trois modifications ont pour principales conséquences l'augmentation de la pression hydrostatique, d'œdèmes des membres inférieurs, épanchements pleuraux, etc.[18]

#### **2.3.2. Insuffisance cardiaque gauche**

C'est le type d'insuffisance cardiaque qui est directement lié à cette étude car c'est pour l'insuffisance cardiaque gauche qu'est indiqué le traitement par des bêtabloquants.

L'insuffisance cardiaque gauche est caractérisée par une élévation de la pression de l'oreillette gauche et des capillaires pulmonaires. Lorsque cette pression dépasse la pression oncotique, une exsudation liquidienne vers les alvéoles pulmonaires se produit provoquant la dyspnée et dans les cas extrêmes l'œdème aigu du poumon.[18]

### **3. Compensation de l'insuffisance cardiaque chronique**

L'insuffisance cardiaque gauche est l'aboutissement de la plupart des affections cardiaques.



Lorsqu'une insuffisance ventriculaire gauche s'installe dans le temps, elle entraîne une altération du fonctionnement cardiaque qui déclenche à son tour des mécanismes d'adaptation ou de compensation qui s'installent pour compenser la baisse du travail du cœur et ainsi maintenir un débit sanguin suffisant aux besoins de l'organisme.[19]

Ces mécanismes d'adaptation ou de compensation sont principalement de deux types :

- Augmentation du tonus sympathique par une élévation des catécholamines intramyocardiques ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et la puissance contractile du myocarde ;
- Allongement des fibres myocardiques, ce qui augmente leur force de contraction.

Avec ces deux mécanismes de compensation, le débit sanguin est rétabli à une valeur plus ou moins proche de la normale mais ceci étant fait en puisant dans le potentiel de réserve, la capacité d'adaptation du myocarde est diminuée, notamment à l'effort.

Les deux mécanismes d'adaptation n'ont pas que des avantages car, en plus de leur coût énergétique élevé et l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène[19], ils entraînent une dilatation du cœur ou une hypertrophie ce qui, à force, lui fait perdre de sa force contractile ce qui transforme l'insuffisance cardiaque en insuffisance cardiaque décompensée.

#### **4. Traitement de l'insuffisance cardiaque par bêtabloquants**

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est récente, elle est le fruit de découvertes remontant aux années 1990.

Auparavant, l'utilisation de bêtabloquants sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque était formellement interdite à cause de leur effet inotrope négatif qui diminue la contractilité myocardique.

Aujourd'hui, quatre molécules sont indiquées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : le Bisoprolol, le Carvédilol, le Métoprolol et le Nébivolol. Les autres molécules de la même famille n'étant pas encore testées, ne sont pas encore indiquées.

Le Bisoprolol a un avantage déterminant sur les deux autres molécules car il est très cardiosélectif, ce qui lui permet d'être administré de façon quotidienne et d'éviter l'apparition de complications comme un bronchospasme ou une augmentation des résistances périphériques.[4]



La mise en place du traitement de l'insuffisance cardiaque gauche par bêtabloquant a permis de réduire le taux de mortalité de 30% à 35% chez les patients atteints de cette pathologie.

Les bêtabloquants sont utilisés en association avec un autre traitement habituel de l'insuffisance cardiaque, notamment avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'IC ne peut se faire que sous trois conditions :

- En dehors d'une décompensation cardiaque ;
- Absence de surcharge volumique ;
- Absence de contraindications (hypotension artérielle notamment).

Le mécanisme d'action des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque est expliqué par l'inhibition du système sympathique qui est généralement stimulé lors de l'IC.

L'inhibition des circuits sympathiques entraîne deux effets principaux :

- La réduction des contraintes périphériques (réduction de la vasoconstriction périphérique) ;
- Diminution de la fréquence cardiaque et diminution de la consommation du myocarde en O<sub>2</sub>.

## **5. Bisoprolol et insuffisance cardiaque**

### **5.1. Indications**

Le Bisoprolol, comme les autres bêtabloquants (Métoprolol et Carvédilol) est indiqué dans le traitement des cas d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique du ventricule gauche sévère, moyenne ou modérée correspondant aux classes I II, III de la classification NYHA.[20][21][18]

Le Bisoprolol Fumarate est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans le cas des patients dont la fraction d'éjection est réduite à moins de 40% sauf ceux qui présentent des contraindications comme une bradycardie symptomatique ou une hypotension. [4]

Le traitement n'est prescrit que pour les patients stables à distance d'un quelconque épisode aigu.[20] le traitement ne commence qu'après une période d'attente consécutive à certains épisodes aigus comme une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë congestive ou encore, un œdème pulmonaire. L'intervalle n'a pas de durée établie mais il dure généralement de 4 à 6 semaines.[20]



## 5.2. Schéma thérapeutique

Le Bisoprolol est administré en association avec les autres traitements habituels de l'insuffisance cardiaque comme les diurétiques, les digitaliques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).[19]

Le Bisoprolol peut être introduit dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque avant même que la dose cible des IEC ne soit atteinte et dans certains cas, il est même possible de commencer le traitement par le Bisoprolol avant l'instauration du traitement par IEC.[22]

## 5.3. Posologie

La posologie administrée est graduelle, la dose d'attaque est toujours de 1,25 mg/j et elle est augmentée très progressivement pour monter à 2,5 mg puis, 3,75, 5, 7,5 et enfin 10 mg.[23][24]

La dose cible est de 10 mg/j et elle peut être administrée sur le long terme tout en apportant des résultats positifs stables dans la durée.[21]

L'ajustement de la posologie doit se faire lentement et le saut de pallier à pallier se fait à des intervalles de deux à quatre semaines, voire plus et seulement lorsque le traitement est bien toléré.[22]

Lors de l'apparition d'effets indésirables, il est possible de rester plus longtemps sur le même pallier posologique ou même, de revenir au pallier précédent. [22]

Un arrêt brusque et total du traitement par Bisoprolol Fumarate est proscrit car il risque d'induire une altération de l'état de santé du patient.[22].

Cette posologie graduelle qui commence par des doses deux fois, voire, quatre fois inférieures aux dosages minimaux dans lesquels est commercialisé le Bisoprolol Fumarate en Algérie, ainsi que les grandes variations interindividuelles dans la réponse à la molécule active du médicament, donnent toute son importance à la présente étude qui a pour objectif de vérifier si les demi-comprimés issus de comprimés entiers de trois génériques Bisoprolol 5 mg ont réellement des teneurs en principe actif proches de la teneur cible.

## **CHAPITRE III**

# **LES COMPRIMES**



## 1. Définition des Comprimés

Les Comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation).

Les Cp sont destinés à l'administration par voie orale, ils peuvent être avalés, croqués, dissouts ou désagregés dans l'eau ou un autre liquide potable avant administration. [25–28]

## 2. Les types de comprimés [26,29]

Il existe plusieurs types de comprimés, les principaux sont :

### 2.1. Comprimés non enrobés

Les Cp non enrobés peuvent être à couche unique résultant d'une seule compression ou à couches multiples, résultant d'une succession de compressions. Les couches sont disposées parallèlement ou concentriquement. Les excipients n'ont pas de rôle spécifique dans la modification de la libération du ou des principes actifs dans les sucs digestifs.

### 2.2. Comprimés enrobés

Les Cp enrobés sont des Cp recouverts d'une ou plusieurs enveloppe. La ou les enveloppent peuvent être composées de différents mélanges de substances naturelles ou synthétiques comme les gommes, les sucres, les polyols, les cires, les colorants, etc. Parfois même, une substance active peut entrer dans la composition de l'enveloppe. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le Cp est dit pelliculé. [19,22]

### 2.3. Comprimés effervescents

Les Cp effervescents sont des Cp non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau et libérant du dioxyde de carbone qui accélère la dispersion du PA. Ils sont destinés à être dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration. [19,22]

### 2.4. Comprimés solubles

Les Cp solubles sont destinés à être dissouts dans de l'eau avant l'administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des Cp. Ces comprimés ne sont pas enrobés. [19,22]



### 2.5. Comprimés dispersibles

Les Cp dispersibles sont des Cp non enrobés ou des Cp pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène. [19,22]

### 2.6. Comprimés orodispersible

Les Cp orodispersible sont des Cp non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés. [19,22]

### 2.7. Comprimés à libération modifiée

Les Cp à libération modifiée sont des Cp, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. [19,22]

### 2.8. Comprimés gastro-résistants

Les Cp gastro-résistants sont des Cp à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant, ou dans certains cas en recouvrant les Cp d'une enveloppe gastro-résistante (Cp entériques). [19,22]

### 2.9. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

Les Cp à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des Cp non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la ou des substances actives dans une partie définie de la cavité buccale. [19,22]

### 2.10. Lyophilisats oraux

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration. [19,22]

## 3. Caractéristiques des Comprimés

### 3.1. Caractères organoleptiques

Le Cp doit être identifiable afin d'éviter toute confusion chez les patients mais également le personnel soignant. Le risque iatrogène est augmenté en cas de polymédication et/ou déconditionnement des médicaments (utilisation de pilulier, dispensation nominative en milieu hospitalier) [30]. Chaque Cp est caractérisé visuellement par sa forme et ses dimensions, sa couleur, son marquage et sa structure (après coupure)



### 3.1.1. Forme et dimension

Un Cp correspond en général à « un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés »[25] les Cp peuvent être de formes très variées. En effet, lors de la production de Cp par compression, la matrice et les poinçons définissent la forme du Cp et il faut savoir que cet outillage est généralement conçu sur-mesure selon les recommandations de la FDA relatives aux attributs physiques des Cp et capsules génériques, les Cp ronds doivent être privilégiés par rapport aux Cp plats dont le risque d'adhérence aux parois de l'œsophage est favorisé par sa grande surface[31]. A noter que les arrondis limitent le risque érosion [32]. Il est également souligné que plus le Cp est petit, plus son administration est aisée : passage rapide à travers le pharynx et l'œsophage. Le diamètre recommandé n'excède pas 22 mm et est préférentiellement inférieure à 17 mm[32].

### 3.1.2. Couleur et marquage

La couleur du Cp correspond à celle du mélange de matières premières ou à la coloration de l'enrobage. La réglementation relative à l'emploi de colorant diffère selon les pays, et l'ajout d'un colorant peut donc restreindre la commercialisation du Cp à un territoire. La coloration joue un rôle esthétique et constitue un critère d'identification discriminant dans le cadre de l'identification du Cp,[33,34]. Enfin, l'altération du médicament (non adéquation avec le RCP) peut se traduire par un changement de couleur.

comme le mentionne l'article 206.3 du CFR le marquage des Cp peut se faire à l'aide de motifs en relief (embossed tablet), de gravures (engraved tablet), ou des impressions (imprinted tablet) [31,32].

Les Cp sécables présentent une ou plusieurs barres de cassure (lignes de sécabilité) assurant la division des Cp en fractions uniformes, cette barre de cassure prouvaient essentiellement du poinçon et de la matrice [30].

### 3.1.3. Structure

En fonction des contraintes de formulation et du profil de libération souhaité, les Cp peuvent présenter des structures variées, un Cp peut être nu ou enrobé. A noter que si l'enrobage est très mince (tel un film ou pellicule), on parle de Cp pelliculés. La couverture en sucre est spécifique des Cp dragéifiés. L'enrobage a pour but de masquer le goût ou l'odeur désagréable, protéger le principe actif (de la lumière, des agents atmosphérique, ...), contrôler la libération du principe actif, améliorer l'esthétique du Cp et/ou faciliter l'identification (coloration) [28].



La structure du Cp peut jouer un rôle déterminant dans le contrôle de la libération et dépend donc de la stratégie de formulation employée pour une délivrance optimale des substances actives.

#### 4. Fabrication des comprimés

##### 4.1. Principe

Le principe de la fabrication des Cp est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe. Pour avoir un Cp, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un Cp solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice de la machine à comprimer ou que le Cp se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

Les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression directe sont assez mal connus. On sait que la forme cristalline a son importance. Parmi les produits qui se compriment directement sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi : le permanganate de potassium n'est directement comprisable que pour certaines dimensions de cristaux.

Dans la pratique, la grande majorité des PA nécessite à la fois la présence d'adjuvants (excipients) et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des Cp, que sont la cohésion suffisante entre les grains et le délitement facile. [28]

##### 4.2. Fabrication proprement dite

Il est nécessaire de préparer la substance à comprimer pour lui donner les caractéristiques d'écoulement et de compressibilité telles que les Cp obtenus soient réguliers, ce que l'on obtient par l'utilisation d'adjuvants de compression et par la granulation. [26]

La fabrication des Cp comprend donc trois étapes essentielles à savoir :

- la préparation de la poudre à comprimer,
- la préparation du grain ou granulation,
- la compression.



#### 4.2.1. Préparation de la poudre à comprimer

A l'exception de quelques cas, la poudre soumise à la compression est une poudre composée comprenant le PA et les substances auxiliaires (adjuvants ou excipients) permettant cette compression.

Ces adjuvants apportent au PA les qualités qui lui manquent pour la compression. Ils sont classés en plusieurs catégories à savoir :

➤ **diluants** : Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de PA est insuffisante pour faire un Cp de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité. Comme exemples de diluants, on a l'amidon, le lactose et les sels minéraux.[28]

➤ **liants** ou **agglutinants** : Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. Comme exemples de liants, on peut citer l'empois d'amidon, les dérivés de cellulose, les solutions aqueuses de sucres (saccharose, glucose).[26,28]

➤ **lubrifiants** : ils jouent un triple rôle dans la fabrication des Cp :

- amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant),
- diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent),
- réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifriction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux Cp. Les lubrifiants sont ajoutés en faible quantité au grain (0,5 à 2% du grain) car ce sont en général des substances hydrofuges qui utilisées en excès, réduisent la cohésion des Cp. Comme exemples de lubrifiants, on peut citer le talc (glissant), les poudres de silice (glissant), le stéarate de magnésium (antiadhérent et antifrictions) [26,28].

➤ **délitants** ou **désagrégeants** : Leur rôle est d'accélérer la désintégration du Cp donc la dispersion du PA dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont soit :

- des produits de solubilité différente du PA,



- soit des produits gonflants dans l'eau qui favorisent la pénétration de l'eau dans le Cp puis l'écartement des grains. Comme exemples de délitant, on peut citer la poudre de cellulose ou de silice.[26,28]

- Les quatre catégories d'adjuvants déjà citées sont indispensables pour la fabrication des Cp. D'autres adjuvants non indispensables peuvent être employés comme par exemple: les mouillants, les substances tampons, les colorants et les aromatisants. Le choix du moment de la fabrication des Cp auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition. [26,28]

Il est possible par le choix de certains adjuvants, de réaliser après mélange, une compression directe de la poudre à comprimer. Lorsque cette compression directe n'est pas possible techniquement, il faut passer par la deuxième étape de fabrication des Cp qui est la granulation.[26]

#### 4.2.2. La granulation [26,28]

Elle a pour but de transformer la poudre à comprimer (mélange de PA et d'adjuvants), difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains qui sont destinés à la fabrication des Cp. Cette modification de texture de la poudre à comprimer présente les caractères suivants :

- une densité plus élevée
- un meilleur écoulement
- une porosité supérieure (ce qui favorise la dissolution)
- une compression facile (obtention de Cp de poids uniformes et de résistance mécanique correcte)

La granulation peut s'effectuer selon deux procédés (figure 1):

➤ **Granulation par voie sèche** : Utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des PA thermolabiles et hydrolysables, ce procédé de granulation peut être réalisé, soit par briquetage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en de gros Cp grossiers appelés briquettes qui sont ensuite broyés et les grains obtenus, calibrés par tamisage; soit par compactage qui consiste à transformer la poudre à comprimer, par passage entre deux cylindres, en une plaque de poudre dure qui est broyée puis tamisée.

➤ **Granulation par voie humide** : Utilisée lorsque le PA supporte la chaleur et l'humidité, ce procédé de granulation couramment utilisé, comporte quatre phases successives

- Humidification ou mouillage qui consiste à transformer la poudre à comprimer en une masse pâteuse homogène apte à la granulation par apport d'un liquide mouillant (eau par exemple) ou liant (solution de gomme par exemple).



- Granulation proprement dite qui permet, par passage dans un granulateur, de fractionner la masse pâteuse homogène obtenue précédemment en des granulés humides.
- Séchage qui consiste à sécher les granulés humides dans des étuves ou des séchoirs.
- Calibrage qui permet d'obtenir par tamisage de granulés secs et de taille hétérogène, des granulés secs et de taille homogène.

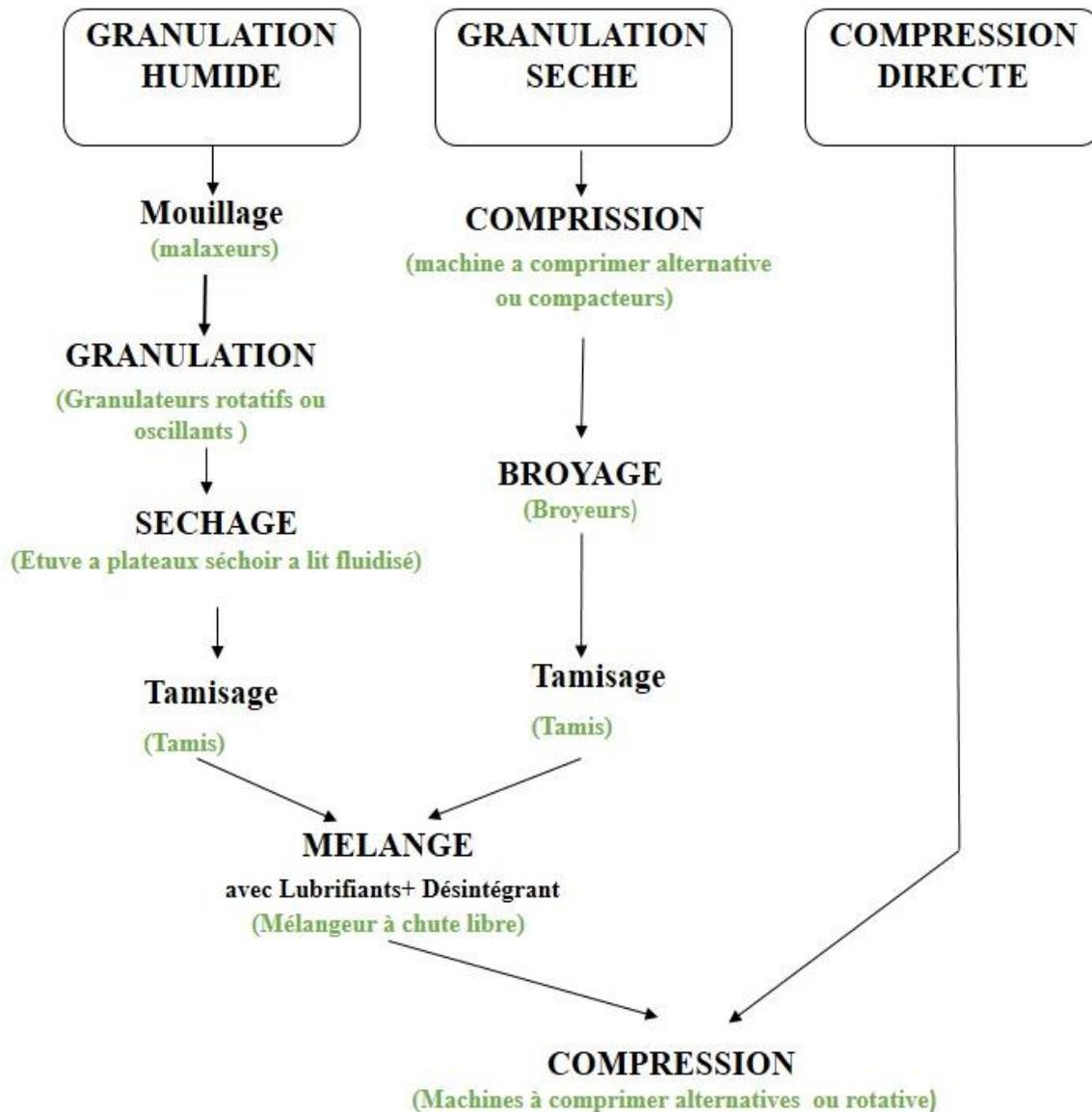


Figure 1 - Schéma des différentes méthodes de fabrication des Cp [28].

(Les machines utilisées à chaque étape de la fabrication sont mentionnées en vert et entre parenthèses)

### 4.2.3. Compression

#### 4.2.3.1. Définition [35]

La compression consiste à obtenir un Cp soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe), soit à partir d'un grain obtenu par granulation sèche ou humide.



#### 4.2.3.2. Principe [35]

Le principe de la compression est le suivant : une matrice, dans laquelle coulisse un poinçon inférieur, crée un volume (chambre de dosage) dans lequel on introduit du mélange de poudre ou du granulé. Un poinçon supérieur vient fermer ce volume et, avec le poinçon inférieur, comprime le mélange de poudre ou le granulé jusqu'à obtenir un Cp. Le poinçon supérieur se retire, le poinçon inférieure remonte et éjecte le Cp. Il existe deux types de machines à comprimer :

- machines à comprimer alternatives ;
- machines à comprimer rotatives.

##### 4.2.3.2.1. Compression sur machines alternatives [28,35]

Historiquement, la compression a d'abord été faite uniquement sur des machines alternatives. Ces dernières sont constituées des pièces les plus importantes que sont :

- la matrice (fixe),
- les deux poinçons (inférieur et supérieur) à déplacements verticaux, la trémie et le sabot à déplacements horizontaux.

Les principales phases de la compression sur machines alternatives sont

- la distribution du mélange ou alimentation,
- l'élimination de l'excès de grain par arasage,
- la compression proprement dite
- l'éjection.

Le réglage de la masse et de la dureté des Cp se fait de façon suivante :

➤ Masse : pour un grain donné, c'est le volume de la chambre de compression qu'on ajuste en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un Cp de poids désiré.

➤ Dureté : elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descendra et plus le Cp sera dur.

Les machines alternatives ont un faible rendement (1500 à 6000 Cp par heure selon les machines avec un seul jeu de poinçon) et sont donc utilisées pour les petites séries. Elles ont cependant l'avantage d'être moins chères et d'être plus faciles à nettoyer et à régler entre deux fabrications différentes.

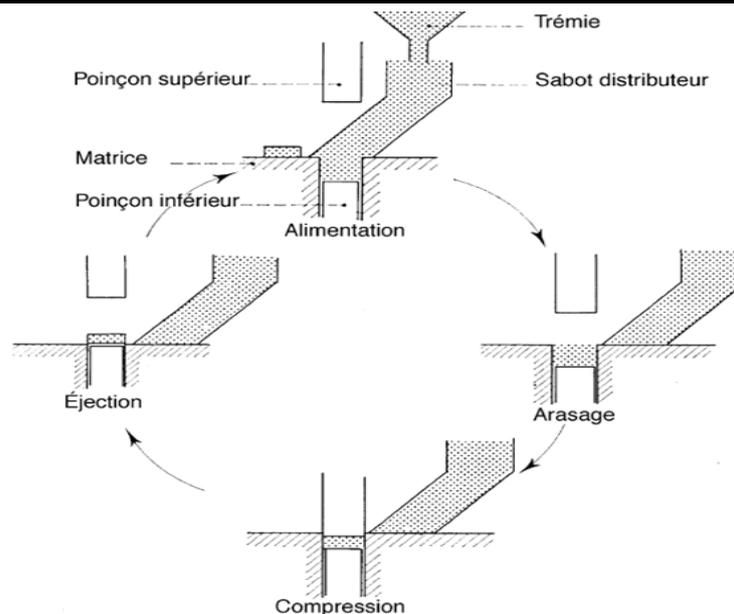


Figure 2 :Différentes phases de la compression sur machine alternative[26,28]

#### 4.2.3.2.2. Compression sur machines rotatives[26,28]

Plus utilisées lorsque les fabrications deviennent importantes, les machines rotatives, contrairement aux alternatives, ont leur système de distribution du grain (sabot) fixe et leur ensemble matrices-poinçons qui se déplace horizontalement.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices.

A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage par passage sous le sabot, arasage, compression et éjection

La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue par passage des poinçons supérieurs et inférieurs entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte compression sur le grain. Le réglage de la masse et de la dureté des Cp se fait de façon suivante :

- Masse : pour un grain donné, on règle le volume de la chambre de compression, en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice –poinçon passe au poste de remplissage.
- Dureté : elle est ajustée par réglage de l'écartement des deux galets d'acier. Par rapport aux machines alternatives, les machines rotatives ont l'avantage d'avoir un rendement plus



important (20000 à 50000 Cp par heure pour les machines les plus simples) et d'être plus silencieuses.

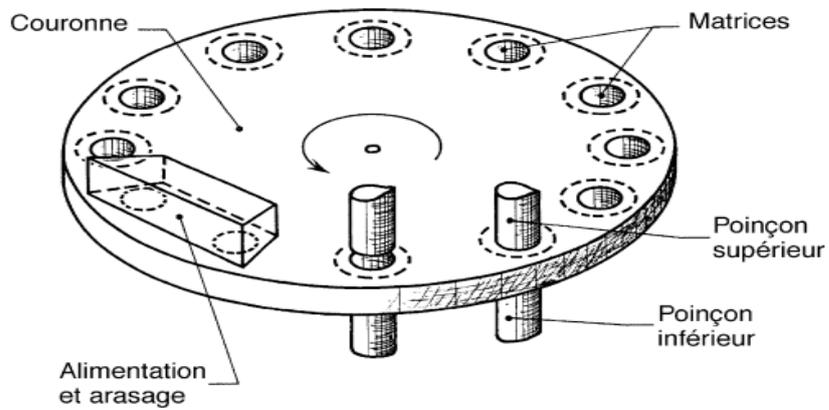


Figure 3 - Machine à comprimer rotative[28].

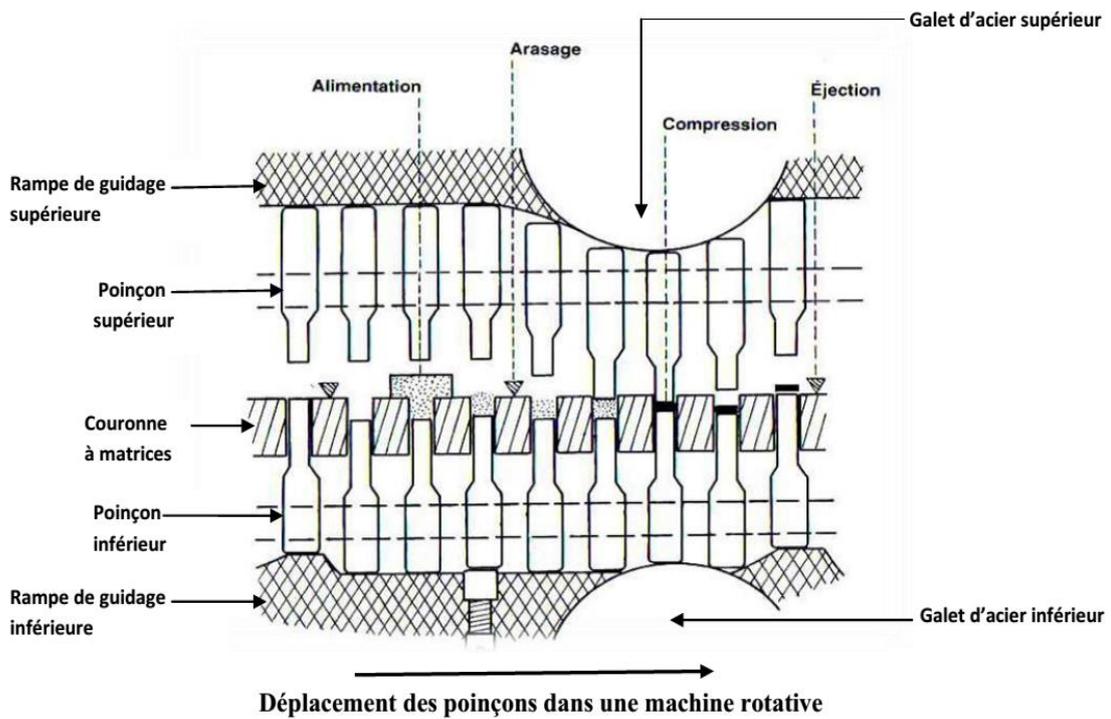


Figure 4 - Principe de fonctionnement d'une machine à comprimer rotative[28]

## **CHAPITRE IV**

# **GENERALITES SUR LA SECABILITE**



## 1. Définition

La sécabilité d'un comprimé est sa capacité à être divisé en deux ou quatre portions de masse, de volume et de teneur en principe actif égaux afin d'obtenir des sous-unités galéniques qui seront alors administrées.

La division du comprimé peut se faire à mains nues ou à l'aide d'outils et d'appareils comme des lames ou des dispositifs spécialement conçus pour cet effet : les coupe-comprimés.

Les comprimés divisés sont le plus souvent des comprimés sécables avec des rainures de division présentes sur une ou deux faces du comprimé. Mais beaucoup de patients, voire, de médecins et d'intervenants dans les milieux hospitaliers peuvent être amenés à diviser des comprimés qui ne sont pas destinés à l'être, ce qui représente une pratique dangereuse et souvent contreproductive.

## 2. Ampleur du phénomène

Les comprimés sécables représentent une grande partie des comprimés qui existent aujourd'hui sur le marché mondial des médicaments. Diviser un comprimé pour ajuster la dose à administrer ou pour faciliter l'administration est une pratique largement répandue dans toutes les régions du monde et dans tous les secteurs de la santé, mais avec une utilisation encore plus fréquente dans les milieux gériatriques et pédiatriques où cette pratique est la plus répandue.

En Allemagne par exemple, les données statistiques ont démontré qu'environ 25% des comprimés étaient subdivisés en 2006. Une autre étude a démontré qu'environ 35% des comprimés étaient subdivisés avant administration dans un grand centre canadien d'accueil et de soins pour personnes âgées.[36]

## 3. Causes de la division des comprimés sécables

Diviser un comprimé est une pratique courante qui est entrée dans les habitudes des patients et ce, depuis de nombreuses années. Cette pratique consiste à diviser un comprimé en deux, voire en quatre parties, que le comprimé soit sécable ou non.

Les raisons qui justifient la division d'un comprimé sont multiples et variées, on en cite ici les principales.



### 3.1. Ajustement thérapeutique

C'est la première des raisons qui mènent les praticiens à préconiser la subdivision de comprimés.

Les médicaments qui sont présentés sous forme de comprimés existent souvent en plusieurs spécialités et génériques mais aussi en plusieurs dosages.

Mais il existe des médicaments qui sont prescrits à des dosages inférieurs à ceux des spécialités disponibles sur le marché. Ainsi, un médecin peut prescrire un médicament avec une posologie de 5 mg par jour ou par prise alors que le dosage le plus faible existant en pharmacie est de 10 mg.

Cette cause de la division des comprimés est d'autant plus présente pour les médicaments prescrits à des posologies évolutives comme c'est le cas du Bisoprolol prescrit pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. La dose initiale de Bisoprolol est de 1,25 mg, elle sera ensuite successivement augmentée à 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et enfin, 10 mg. Ce caractère évolutif de la posologie et l'absence de spécialités de Bisoprolol dans des dosages inférieurs à 5 mg est un exemple concret de division de comprimés dans le but d'un ajustement thérapeutique.

L'ajustement thérapeutique peut être un prétexte à la division d'un comprimé lorsque celui-ci est destiné à une personne nécessitant des doses du médicament inférieures aux dosages qui existent sur le marché. On parle surtout des patients vulnérables comme les enfants (pédiatrie) ou les personnes âgées ou encore, les personnes souffrant d'anomalies du métabolisme hépatique ou d'affections rénales imposant une diminution de la posologie de certains médicaments.

### 3.2. Amélioration de l'observance

L'observance des traitements par les patients est d'une importance capitale et pour améliorer cette observance, il est possible de mettre en place quelques dispositifs et techniques qui facilitent la prise du médicament.

La sécabilité des comprimés est un des dispositifs permettant d'améliorer la compliance des patients pour leurs traitements, notamment lorsque les comprimés sont difficiles à avaler à l'exemple des comprimés de grande taille comme le Lithiofor®.



Le partage de comprimés en vue de l'amélioration de l'observance est surtout pratiqué dans le traitement de personnes âgées ou jeunes qui ont des difficultés à la déglutition de comprimés volumineux.

En gériatrie et en pédiatrie, la division du comprimé, à condition qu'il soit sécable, est une alternative plus pratique et plus sûre pour le patient et pour le personnel soignant à une autre pratique courante mais qui peut être parfois dangereuse : l'écrasement des comprimés pour faciliter leur administration aux patients et leur déglutition par ceux-ci.[37]

### **3.3. Facteur économique**

Les laboratoires pharmaceutiques, lorsqu'il s'agit de fixer les prix de leurs médicaments, pratiquent ce qu'on appelle le « flat pricing » qui consiste à vendre au même prix deux dosages différents de la même spécialité.[38]

Cette pratique est justifiée par les laboratoires pharmaceutique par l'injustice que subiraient les patients qui ont besoin de dosages plus élevés s'ils devaient payer leurs médicaments plus cher que ceux qui ne nécessitent que des doses faibles.

Cet usage est de plus en plus répandu est malgré les risques qu'il comporte car il concerne non seulement les médicaments sécables, qui ont des rainures et qui sont destinés à être divisés mais aussi les médicaments non sécables qui sont divisés par les patients et sur leur propre initiative. Ce phénomène s'explique par le fait que le patient, en achetant le médicament à un dosage double de ce qui lui est prescrit, obtient le double de la quantité de médicaments pour le même prix.[39]

Certaines mutuelles de santé et compagnies d'assurance ont une politique de remboursement de frais médicaux qui encouragent la subdivision de certains comprimés. Ces sociétés fixent des règles et limites de remboursement à cause desquelles un médicament peut être remboursé à un certain dosage alors qu'il n'est pas remboursé ou remboursé à un taux plus bas lorsqu'il est prescrit à des dosages inférieurs.

### **4. Implications et inconvénients de la division du comprimé**

Il est évident que la sécabilité d'un comprimé entraîne des risques pour le patient.



#### 4.1. Imprécision de la dose administrée

Lorsqu'on divise un comprimé en deux, surtout si la division est faite de façon manuelle, sans l'utilisation d'un coupe-comprimé, la division ne peut être parfaitement équitable et la répartition de la masse sur les deux moitiés de comprimé n'est que rarement parfaitement équitable.

Cette imprécision de la répartition de la masse entre les deux parties de comprimés produits implique évidemment une répartition inéquitable du principe actif.

Cette variation de la dose administrée après division du comprimé peut avoir des répercussions d'autant plus graves si le médicament en question a une marge thérapeutique étroite et ce, que la variation soit positive (dépassement de la dose cible) ou négative (dose administrée inférieure à la dose cible).

#### 4.2. Erreurs de dosage et d'administration

La tâche de diviser le comprimé incombe souvent au patient lui-même et dans ce cas, celui-ci peut commettre des erreurs aux conséquences éventuellement gravissimes.

Parmi les erreurs les plus fréquentes, il y a la possibilité de confondre les posologies et les comprimés à diviser et ceux à ne pas diviser dans le cas de patients en situation de polymédication.

L'opération de division du comprimé pouvant être pour les patients âgés compliquée et longue, ceux-ci peuvent décider sciemment de prendre le comprimé entier et de ne plus le pour ainsi prendre le double, voire le quadruple de la dose prescrite.[39]

#### 4.3. Modification de la pharmacocinétique

Les comprimés sécables ne peuvent appartenir à une classe de comprimés spéciaux comme les formes à libération modifiées mais un comprimé sécable est toujours pelliculé et ce pelliculage joue un rôle de protection du comprimé, notamment lors de son transit dans le tube digestif.

La division du comprimé sécable entraîne la création d'une surface découverte (la section) qui n'est plus dotée du pelliculage et qui est alors plus exposée aux éléments, notamment les facteurs chimiques.



L'exposition de la section de cassure du comprimé peut entraîner une modification de la pharmacocinétique, cette modification peut se manifester par une accélération de la dégradation du comprimé qui peut, à son tour, accélérer son absorption intestinale ou et augmenter la biodisponibilité. L'accélération de la dégradation du comprimé peut aussi avoir un effet inverse en diminuant la biodisponibilité.

La subdivision des comprimés affecte principalement les premières phases de la libération du principe actif, ce qui peut provoquer une libération massive et rapide de celui-ci dans l'organisme et ainsi, provoquer un surdosage entraînant des effets indésirables qui peuvent aller jusqu'à un effet toxique, notamment pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite.

#### **4.4. Risque de contamination**

La division du comprimé sécable entraîne la création d'une section nue dépourvue de pellicule, ce qui fait que le comprimé est plus exposé aux contaminants.

En plus de créer une surface plus exposée aux facteurs extérieurs, le comprimé divisé subit une manipulation qui peut être longue et complexe, surtout lorsque le trait de sécabilité n'est pas efficace ou que la personne qui divise le comprimé a du mal (tremblements chez les personnes âgées, faiblesse, manque de dextérité, etc.). Ces manipulations supplémentaires impliquent un contact prolongé du comprimé avec les mains de l'opérateur, ce qui ne peut qu'accroître le risque de contamination.

La prise en considération de ce risque accru de contamination est d'autant plus importante que la division de comprimés pour faciliter leur administration est une pratique très fréquemment utilisée dans les milieux pédiatriques et gériatriques où les patients sont particulièrement sensibles aux infections.

#### **4.5. Modification des propriétés organoleptiques**

Les principes actifs et les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés ont souvent un goût désagréable, goût qui est masqué par les laboratoires pharmaceutiques en utilisant un enrobage ou un pelliculage qui permet un passage plus doux du comprimé par la bouche et la langue sans provoquer de dégoût.



Le pelliculage a aussi pour fonction de rendre le comprimé plus lisse et plus agréable lors de la déglutition car, sans ce pelliculage, le comprimé nu à une texture rêche qui peut être désagréable lors de la déglutition et irriter le pharynx.

La division du comprimé sécable crée une section nue, sans pelliculage qui peut rendre nulles les méthodes utilisées par le fabricant pour masquer le goût désagréable du comprimé ou pour le rendre plus lisse.

La partition d'un comprimé sécable en vue de rendre son administration plus facile en gériatrie et en pédiatrie peut donc produire l'effet inverse de celui recherché et rendre l'administration plus désagréable pour les patients.

#### **4.6. Modification des conditions de stockage**

Les parties de comprimés (moitiés ou quarts de comprimés) obtenues par la division de comprimés entiers ont des propriétés physiques différentes de celles des comprimés entiers.

Les paramètres qui sont les plus affectés par la division sont la friabilité et la dureté qui est diminuée d'environ 50% par rapport au comprimé entier.[37]

Dans de nombreuses études ont mis en évidence une forte corrélation entre l'augmentation de la friabilité après division des comprimés et les pertes de masse.[37]

Cette modification des propriétés physiques du comprimé induit un risque plus élevé de désintégration des subdivisions de comprimés. Ceci implique qu'une fois le comprimé divisé, il devra être administré dans les plus brefs délais car il se conserve moins bien qu'un comprimé entier.

#### **5. Facteurs influençant la sécabilité d'un comprimé**

La qualité, la facilité et la précision de la sécabilité varient énormément d'un comprimé à l'autre. On peut retrouver une grande variabilité d'une spécialité à l'autre et même entre plusieurs génériques du même principe actif.

Cette variabilité dans la sécabilité des comprimés induit des variations dans les doses délivrées par les parties de comprimés produites par la subdivision des comprimés entiers ce qui, lors de variations trop importantes, induit un éloignement significatif de la dose cible.



Les facteurs influençant la sécabilité des comprimés sont liés à la formulation de ceux-ci (facteurs galéniques), ils peuvent avoir un impact significatif sur la sécabilité.

## **5.1. Facteurs galéniques**

### **5.1.1. Présence ou absence de rainures**

La présence d'une rainure de division sur un comprimé indique que celui-ci est éligible à la subdivision. Les rainures de sécabilité ont un rôle évident et important dans la qualité et la précision de la division du comprimé, la cassure de celui-ci est facilitée par cette fente qui fragilise la structure du comprimé et permet une cassure nette.

### **5.1.2. Nombre et profondeur des rainures de sécabilité**

Un comprimé sécable peut avoir une ou deux rainures et des études ont démontré que les comprimés ayant deux rainures (une sur chaque face) ont une meilleure sécabilité.

La profondeur des rainures est aussi déterminante, une rainure profonde permet une cassure plus facile et plus nette du comprimé.

### **5.1.3. Forme du comprimé**

Les comprimés se présentent sous différentes formes et les comprimés de forme oblongue sont plus facilement divisibles que ceux qui se présentent sous forme ronde. Les comprimés de forme allongés subissent moins de perte de masse lors de la division. Cette facilité de diviser les comprimés oblongs pourrait être expliquée par la surface de cassure ou section plus petite que pour un comprimé de forme ronde. [37]

Les formes irrégulières sont quant à elles celles qui donnent les plus grandes variations de masse et de teneur en principe actif.

### **5.1.4. Masse et dosage du comprimé**

La masse du comprimé est déterminante pour ce qui est de la qualité de la sécabilité. Des études ont démontré que, pour deux comprimés de même composition qui ne diffèrent que par la dose de principe actif et par la masse totale des comprimés, la sécabilité est plus précise pour les comprimés aux dosages et aux masses les plus élevées.[40]

### **5.1.5. Taille du comprimé**

Les comprimés de petite taille (<10mm) sont moins facilement divisibles que les comprimés de plus grande taille et subissent des pertes de masses plus importantes. Les petits comprimés sont moins souvent conformes aux tests de sécabilité préconisés par la pharmacopée européenne que les comprimés de plus grande taille.[40]



### 5.1.6. Pelliculage

Les comprimés pelliculés présentent de meilleures caractéristiques de sécabilité car la pellicule permet de maintenir le cœur du comprimé dans une bonne cohésion, ce qui permet de limiter les pertes de masses et la friabilité.[37]

### 5.1.7. Les excipients

Les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés influencent certains paramètres galéniques tels que la dureté ou la friabilité, paramètres qui se répercutent sur les pertes de masse lors de la division de comprimés.

Les excipients qui ont un caractère élastique comme le lactose et la cellulose microcristalline ont un effet négatif sur la sécabilité en augmentant les pertes de masse.

D'autres excipients, moins élastiques comme l'amidon confèrent au comprimé une meilleure sécabilité.[37]

## 5.2. Facteurs humains

### 5.2.1. Age, sexe, niveau intellectuel et expérience

L'âge le sexe, le niveau intellectuel et l'absence ou la présence d'expérience dans la division de comprimés n'auraient intrinsèquement aucun impact sur la qualité et la précision de la division des comprimés.[41]

L'âge des patients qui divisent eux-mêmes leurs comprimés aurait une corrélation avec d'importantes pertes de masse. Mais cette corrélation serait liée à l'existence d'affections diminuant les capacités liées à l'aptitude de diviser les comprimés comme des troubles mentaux, des troubles et maladies de la vue, de l'arthrite, des blessures ou des handicaps des mains, etc.[42]

L'âge n'aurait d'impact que sur la capacité à diviser les comprimés mais il n'aurait aucune corrélation avec la précision de la division et l'homogénéité de la répartition de la masse entre les deux subdivisions de comprimés.[43]

L'autre facteur ayant un impact serait la force de préhension et seulement chez les hommes.[41]

La force de préhension est la puissance développée par les mains d'un individu (grip strength en anglais) pour saisir et manipuler un objet.

Cette force de préhension varie selon l'âge, le sexe et l'état de santé mais elle est en règle générale plus élevée chez les hommes. La force de préhension serait un facteur déterminant dans la division des comprimés mais seulement chez les hommes. Chez les femmes, aucune



corrélation entre force de préhension et qualité de la division des comprimés n'a été mise en évidence.[41]

### **5.2.2. Utilisation d'un coupe-comprimé**

Un coupe-comprimé est un accessoire qui est vendu en pharmacie et qui permet aux personnel soignant et aux patients de diviser les comprimés sécables (et dans certains cas des comprimés non sécables) de façon plus précise et dans de meilleures conditions d'hygiène et de sécurité.

L'utilisation d'un coupe-comprimé présente un avantage certain sur la division des comprimés à la main.[44]

L'utilisation d'un coupe-comprimé aiderait à augmenter l'acceptation des patients de l'idée de diviser les comprimés en facilitant l'opération.[45]

Les bons résultats obtenus avec l'utilisation d'un coupe-comprimé seraient significativement améliorés par la fourniture aux patients de consignes précises et claires quant à l'utilisation de ces instruments.

Néanmoins, le coupe-comprimé présente quelques désavantages dont le plus important est le risque induit de contamination du comprimé par des résidus de poudre d'autres comprimés antérieurement divisés avec le même coupe-comprimé.

## **6. La sécabilité dans les pharmacopées**

La sécabilité des comprimés est peu abordée par les pharmacopées européennes et américaines mais, vu les contraintes imposées par la sécabilité des comprimés et les risques engendrés par celle-ci, ces organismes tendent, depuis quelques années, à encadrer de mieux en mieux cet aspect technique de la fabrication des comprimés.

### **6.1. Pharmacopée Européenne**

Deux tests spécifiques aux comprimés sécables ont été introduits dans la pharmacopée européenne de 2002, le premier est un test d'uniformité ou de conformité de masse et le second test permet de vérifier la conformité de la teneur en PA des subdivisions de comprimés sécables.

Ces deux tests sont devenus obligatoires dès 2002 pour de nombreux laboratoires européens produisant des comprimés sécables (à rainures).[46]



### 6.1.1. Teste de l'uniformité de masse

Le test d'uniformité de masse pour les moitiés de comprimés sécables consiste à diviser 30 comprimés et à peser une moitié de chaque comprimé. La masse moyenne des moitiés de comprimés est ensuite calculée.

- Le test est conforme s'il n'y a pas plus d'une unité dont la masse est en dehors de l'intervalle 85%-115% de la masse moyenne.
- Le test est non conforme s'il y a une unité dont la masse est en dehors de l'intervalle 75%-125% de la masse moyenne.[40][47]

### 6.1.2. Test de l'uniformité de teneur

La pharmacopée européenne a proposé un test pour l'uniformité de teneur en PA des subdivisions de comprimés sécables.

Le test consiste à diviser 10 comprimés et à choisir au hasard 10 moitiés de comprimés.

En utilisant une technique analytique adaptée, la teneur en PA de chaque subdivision est déterminée.

Le test de teneur en PA est positif s'il n'y a pas plus d'un demi-comprimé qui a une teneur qui s'éloigne de la teneur moyenne (teneur théorique ou teneur cible) de plus de 15% (intervalle 85%-115%).

Le test est négatif si un demi-comprimé s'éloigne de la dose cible de plus de 25%.

S'il n'y a qu'un seul demi-comprimé qui s'éloigne de la dose cible de plus de 15%, le test est refait avec 20 autres moitiés de comprimés choisies au hasard et le test est alors positif s'il n'y a pas plus d'un comprimé des 30 sous-unités qui s'éloigne de la dose cible de plus de 15% et si aucune sous-unité ne s'éloigne de la dose cible de plus de 25%. [40][47]

## 6.2. Pharmacopée Américaine

### 6.2.1. Uniformité de masse

Dans l'USP, il n'y a pas de test spécifique aux subdivisions de comprimés sécables, que ça soit pour l'uniformité de masse ou de teneur en PA. De ce fait, pour les laboratoires pharmaceutiques se référant à l'USP, l'étude de la qualité de la division des comprimés sécables est optionnelle et se base sur l'utilisation des essais inclus dans l'USP et qui concernent les comprimés entiers.[40]

Dans de nombreuses études de sécabilité de différentes spécialités et dans de nombreux laboratoires de production pharmaceutiques ne se référant pas à la pharmacopée européenne, c'est le test d'uniformité de masse pour les comprimés entiers de l'USP qui est adapté aux subdivisions de comprimés sécables pour étudier la qualité de la division de ces comprimés.



Le test d'uniformité de masse de l'USP consiste à peser 30 comprimés pour calculer la masse moyenne.

Des 30 comprimés pesés, 10 moitiés de comprimés seront ensuite choisies au hasard pour être analysées, chaque sous-unité est pesée individuellement pour vérifier que chacun a une masse incluse dans l'intervalle 85%-115% de la moitié de la masse moyenne avec un RSD inférieur à 6%. [2]

Si dans les dix sous-unités, il y a un demi-comprimé qui a une masse qui s'éloigne de la masse cible de plus de 15%, le test est refait avec 30 demi-comprimés et il ne doit y avoir dans cette série aucun demi-comprimé qui a une masse qui s'éloigne de la masse cible de plus de 25% et le RSD doit être inférieur à 7,8%.

En plus de ce premier critère, le RSD de la série doit être inférieur à 6%. [40]

### 6.2.2. Uniformité de teneur

Comme pour l'uniformité de masse des produits de division de comprimés sécables, il n'y a pas de test relatif à la conformité de la teneur en PA des subdivisions de comprimés sécables dans l'USP.

La réalisation d'essais sur l'uniformité de teneur en PA sur les moitiés ou quarts de comprimés produits de la division de comprimés sécables est, comme pour l'étude de l'uniformité de la masse, optionnelle et les laboratoires qui optent pour cet essai utilisent une adaptation du test de l'uniformité de teneur pour les comprimés entiers de l'USP.

Ce test spécifie que la teneur en PA de chaque comprimé ne devrait pas s'éloigner de la dose cible ou dose théorique de plus de 10%. [41]

## 7. Comparaison des approches américaine et européenne de la sécabilité

L'USP et la Ph.Eur ont deux approches différentes de la sécabilité des comprimés. La Ph.Eur a une approche caractérisée par son aspect industriel car les tests de la pharmacopée européenne sont principalement destinés à l'usage en industrie alors que l'USP se penche aussi sur la pratique clinique. [48]

Si le test d'uniformité de masse de l'USP est adapté aux subdivisions de comprimés sécables, il sera plus strict et le nombre de spécialités qui ne passeront pas le test sera plus grand car en plus de l'intervalle d'acceptabilité (qui est le même que celui de la Ph.Eur), le test de l'USP introduit un deuxième critère qui est celui du RSD qui ne doit pas dépasser la valeur de 6%. [46]



L'ICH a entamé un processus d'harmonisation de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée US afin d'instaurer des normes plus homogènes et plus cohérentes quant à la sécabilité des comprimés.[46]

Cette harmonisation devrait tendre à généraliser les essais d'uniformité de teneur en PA des subdivisions de comprimés sécables car des études ont démontré que les essais concernant la teneur en PA des moitiés de comprimés sont plus fiables lorsqu'il s'agit de d'étudier l'efficacité et l'égalité de la division des comprimés sécables.[49]

# **PARTIE PRATIQUE**

**RAPPEL  
DES  
OBJECTIFS**



Ce mémoire a pour objectif principal d'étudier la qualité et la précision de la sécabilité de trois génériques du Bisoprolol Fumarate commercialisés en Algérie avec un dosage de 5mg.

Pour atteindre cet objectif principal, des objectifs secondaires doivent être atteints et mis en relation. Ces objectifs secondaires sont :

- L'étude de la conformité des comprimés entiers et des demi-comprimés aux tests de la Pharmacopée Européenne et secondairement, aux tests de la Pharmacopée Américaine.
- L'étude de la variation des masses des comprimés entiers et des demi-comprimés par des méthodes statistiques qui permettent de comparer les masses des comprimés entiers et des demi-comprimés à des moyennes et à des normes. Ces méthodes statistiques permettent aussi d'étudier la symétrie de la division des comprimés ou, en d'autres termes, l'égalité de la répartition de la masse des comprimés entre chacune de leurs deux subdivisions.
- L'étude de la conformité des comprimés et des demi-comprimés aux tests de la Pharmacopée Européenne.
- L'étude, par des méthodes statistiques, des variations des teneurs en principe actif des comprimés entiers et des demi-comprimés des trois génériques.
- La recherche d'éventuelles anomalies et défauts dans la sécabilité des comprimés des trois génériques.
- L'établissement d'un classement des trois génériques selon leurs qualités de sécabilité.
- L'émission d'hypothèses quant aux causes des variations de masse et de teneur en principe actif des trois génériques.

**CHAPITRE I**

**MATERIELS**

**ET**

**METHODES**



## 1. Matériels

### 1.1. Matières premières et réactifs

Tous les tests, manipulations et analyses ont été effectués sur trois génériques différents du Bisoprolol Fumarate. Les comprimés ont été prélevés de plusieurs boîtes différentes mais du même lot pour chaque générique.

Chaque générique reçoit une lettre d'identification : X, Y et Z qui reste la même durant toute l'étude.

#### 1.1.1. Générique X (voir annexe I)

- Forme : oblongue ;
- Dimensions : 11,3 mm de longueur, 4,1 mm de largeur et 3,1 mm d'épaisseur ;
- Couleur : orange ;
- Traits de sécabilité : un trait peu marqué et peu profond ;
- Excipients : amidon de maïs, calcium hydrogène phosphate d'hydrate, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, talc, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune.

#### 1.1.2. Générique Y (voir annexe I)

- Forme : oblongue ;
- Dimensions : 9,1 mm de longueur, 4,4 mm de largeur et 2,2 mm d'épaisseur ;
- Couleur : orange foncé ;
- Traits de sécabilité : deux traits bien marqués et profonds ;
- Excipients : crospovidone, hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, opadry II orange.

#### 1.1.3. Générique Z (voir annexe I)

- Forme : en forme de cœur ;
- Dimensions : 8 mm de longueur, 8 mm de largeur et 3,3 mm d'épaisseur ;
- Couleur : jaune ;
- Traits de sécabilité : un trait peu profond et peu marqué ;
- Excipients : lactose monohydrate, cellulose microcristalline, amidon, talc purifié, stéarate de magnésium, opadry III jaune



**1.1.4. Bisoprolol Fumarate pur** : fournie gracieusement par le laboratoire pharmaceutique Biopharm industrie.

### 1.1.5. Réactifs

Pour la méthode d'analyse par chromatographie en phase liquide de haute précision : eau purifiée, Acétonitrile grade HPLC, acide phosphorique.

## 1.2. Appareillage et équipement

Tableau II : Matériels du laboratoire de chimie analytique utilisés dans le présent travail.

Désignation		Spécifications	Usage
Appareil HPLC (SHIMADZU LC20)	Pompe	LC20AT	Analyse des solutions et obtention des chromatogrammes
	Injecteur automatique	SIL 20A	
	Contrôleur	CBM-20	
	Compartiment de la colonne	CTO-20 A	
	Colonne	C 18	
	Détecteur	Détecteur spectrophotométrique UV visible	
	Logiciel d'exploitation	LC-solution	
Purificateur d'eau	Human power I	Purification de l'eau	
Pompe à vide	Fisher bioblok scientific Pmax 4 bar	Filtration de la phase mobile	
Bain ultrasons : sonicateur	Advantage-LAB	Dissolution	
Agitateur magnétique	STUART	Homogénéisation des solutions	
Balance de précision	KERN	Pesée	
Logiciel de statistiques R	CRAN	Tests statistiques	

### 1.3. Verrerie

- Fioles jaugées de 20 ml, 250 ml, 1000 ml, 2000ml,
- Epprouvettes graduées ;
- Erlenmeyer.

### 1.4. Autres

- Entonnoir,
- Papier filtre
- Spatule ;



- Pissettes à eau ;
- Compte-goutte,

## 2. Méthodes

### 2.1. Pesées

Pour chaque générique étudié, 30 comprimés sont prélevés et pesés avec une balance de précision (voir ANNEXE II)

Les mêmes comprimés sont ensuite divisés en deux selon leurs traits de sécabilité puis pesés. Chaque demi-comprimé est identifié avec un code à trois caractères comportant la lettre d'identification du générique, une lettre d'identification du demi-comprimé (D ou G) et le numéro du comprimé parent.

Les demi-comprimés sont stockés dans des tubes à essais en plastique hermétiquement fermés et étiquetés immédiatement après la pesée.

Les pesées sont effectuées par le même opérateur pour tous les trois génériques et l'opérateur s'essuie soigneusement les mains avant la pesée de chaque unité afin de limiter les transferts de liquides des doigts de l'opérateur aux unités à peser.

### 2.2. Dosage du Bisoprolol fumarate par HPLC (voir ANNEXE III)

La méthode de dosage du Bisoprolol fumarates dans les comprimés entiers et les demi-comprimés est adaptée au laboratoire de chimie analytique à partir des articles publiés. Cette méthode fait objet d'une validation analytique selon le protocole SFSTP 2006 par un binôme d'étudiants dans le cadre de réparation d'un mémoire de fin d'études en chimie pharmaceutique, année universitaire 2016 – 2017.

#### 2.2.1. Préparation des solutions

##### 2.2.1.1. Préparation du diluant (Acétonitrile / Eau 7/13)

Dans une fiole jaugée de 2 000 ml, sont mélangés 700 ml d'acétonitrile grade HPLC à 1300 ml d'eau distillée. Une agitation magnétique est appliquée pendant 15 minutes.

#### 2.2.2. Préparation de la gamme d'étalonnage

Des solutions de Bisoprolol Fumarate pur sont préparées en différentes concentrations.

Les solutions préparées sont agitées aux ultrasons pendant 20 minutes.

De chaque solution, 10 ml sont prélevées et diluées dans 40 ml d'eau purifiée.



Tableau III : Prises d'essai, volumes de dissolution et concentrations finales des étalons

%	Prise d'essai (mg)	Volume 1 (ml)	Prélèvement (ml)	Volume 2 (ml)	Concentration finale (mg/ml)
80%	50.05	50	10	50	0,15
90%	56.22	50	10	50	0,17
100%	62.42	50	10	50	0,19
110%	70	50	10	50	0,22
120%	76.92	50	10	50	0,24

### 2.2.1.3. Préparation des échantillons

#### - Dosage moyen

De chaque spécialité, 10 comprimés entiers sont broyés jusqu'à obtention d'une poudre fine et homogène.

Une masse équivalente à 25mg de PA est mise dans une fiole jaugée de 20 ml contenant 15 ml de diluant, agitée aux ultrasons jusqu'à dissolution complète puis, le volume est complété jusqu'au trait de jauge de la fiole avec le même diluant.

La solution est filtrée à travers un papier filtre.

La masse équivalente à 25 mg de PA est calculée selon la formule :

$$M_{ech} = \frac{\text{masse moyenne de cp} * 25}{5}$$

#### - Dosage unitaire

##### ➤ Comprimé entier :

Les comprimés entiers sont identifiés chacun avec une lettre (X, Y ou Z pour le générique) et un numéro allant de 1 à 10.

Chaque comprimé est pesé puis stocké dans un tube à essai en plastique hermétiquement fermé.

Les comprimés entiers sont ensuite mis dans des fioles de 20 ml dans lesquelles sont versés 15 ml de diluant.

Une agitation aux ultrasons est appliquée aux fioles pendant 20 minutes et ensuite, le volume est complété jusqu'au trait de jauge par ajout de diluant.



Les solutions sont filtrées au papier filtre avant d'y prélever les volumes nécessaires au remplissage des viales.

➤ **Demi-comprimé**

Les demi-comprimés pesés et identifiés sont chacun mis dans une fiole de 20 ml dans laquelle sont versés 15 ml de diluant. Après agitation aux ultrasons pendant 20 minutes, le volume est complété jusqu'au trait de jauge. Les solutions sont filtrées à travers du papier filtre.

### 2.2.2. Préparation de la phase mobile

Dans une fiole de 1000 ml, sont mélangés 300 ml d'Acétonitrile grade HPLC et 700ml d'eau distillé, 7 ml d'acide phosphorique à 85%. Et 10 ml de Triéthylamine.

Le Ph est tamponné a 4.5 par une solution d'hydroxyde de potassium et une agitation magnétique est appliquée à la solution qui est ensuite filtrée sous vide, et dégazée aux ultrasons et conservé dans un récipient approprié.

### 2.2.3. Conditions chromatographiques

- Colonne : longueur 15 cm, diamètre 4.6 mm, taille de particules 5  $\mu$ m, phase stationnaire : octadécylsilylé pour chromatographie (C18) ;
- Détection : longueur d'onde  $\lambda=225$  nm. ;
- Volume d'injection : 20  $\mu$ l ;
- Débit : 1 ml/ min ;
- Température : ambiante.

## 2.3. Outils statistiques

### 2.3.1. Introduction

Dans le présent travail, seront étudiées les variations de masse et de teneur en principe actif des subdivisions de comprimés sécables.

Ces variations seront mises en évidence par la comparaison des moyennes de chaque grandeur (masse ou dose de PA) par rapport à des normes ou moyennes théoriques.

Ces normes seront la masse cible et la dose cible correspondant respectivement à la moitié de la masse du comprimé entier (moyenne empirique après pesée de 30 comprimés entiers avant leur division) et à la moitié de la dose de PA contenue dans un comprimé entier dont la valeur sera fixée dans un premier temps à 5 mg (dose supposément présente dans un comprimé) et, dans un deuxième temps, fixée à la moyenne des doses mesurées sur un échantillon de 10 comprimés entiers de chaque générique.



### 2.3.2. Etude préliminaire de la dispersion des variables masse et teneur en principe actif

Le calcul préliminaire des mesures de dispersion permettent de mieux cerner la nature des données obtenues par les mesures de masse et de dose de PA. Ces mesures donneront un aperçu de la dispersion, de l'étendue et de l'homogénéité des variations.[50]

#### 2.3.2.1.L'écart-type

L'écart-type est une mesure de la dispersion qui permet d'apprécier la disposition générale des données obtenues empiriquement par rapport à la moyenne.[50]

L'écart-type a un intérêt particulier dans cette étude car il détermine le degré d'éloignement des doses et de masses obtenues par mesures des valeurs cibles, valeurs qui sont, dans le cas de cette étude, les valeurs de référence.

Pour chaque série de valeurs de masses et de doses et pour chaque générique, l'écart-type sera calculé selon la formule suivante.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Il s'agit de l'écart-type corrigé (n-1) car il est appliqué à un échantillon et non une population.

#### 2.3.2.2.Coefficient de variation et RSD

Le coefficient de variation est une statistique qui permet d'évaluer l'importance relative de la dispersion. Ce coefficient est plus intéressant que l'écart-type car il permet d'avoir un rapport de l'écart-type à la moyenne.[50]

Dans les pharmacopées (Ph.Eur et USP), le RSD ou écart-type relatif est utilisé dans les tests d'uniformité des masses des moitiés de comprimés.[51]

Le coefficient de variation se calcule selon la formule :

$$C_v = \frac{\sigma}{\mu}$$

Avec :

- $C_v$ : Coefficient de variation
- $\sigma$  : écart-type
- $\mu$  : Moyenne



Le RSD est l'expression en pourcentage de la valeur absolue du coefficient de variation.[51]

### **2.3.2.3.Diagramme en boîte**

Le diagramme en boîte est une méthode graphique pour l'étude de la dispersion d'une variable sur un échantillon. Elle permet de visualiser la dispersion des données autour de la médiane, les valeurs extrêmes ainsi que les tendances générales de l'échantillon (resserrement autour de la médiane, autour des valeurs basses ou élevées). [52]

Le diagramme en boîte est tracé en forme de boîte (boîte à moustaches) dont les deux côtés sont représentés par le premier et le troisième quartile.

La médiane est représentée sur la boîte, ainsi que les valeurs extrêmes reliées par des sections droites à la boîte.[52]

### **2.3.3. Tests d'hypothèses**

En plus des tests préconisés par la pharmacopée, des tests statistiques seront utilisés dans la présente étude pour déterminer avec plus de précision le degré de conformité des masses et des doses en PA des subdivisions des comprimés sécables étudiés.

Les tests statistiques utilisés sont plus stricts que les tests empiriques de la pharmacopée européenne et sont donc plus adaptés à un médicament dont les variations de dosage, même minimales, peuvent avoir des effets néfastes significatifs.

Ces tests statistiques ont aussi l'avantage de donner une idée plus précise sur les tendances générales (moyennes) des variations de masse et de PA.

#### **2.3.3.1.Test t de Student**

Le test de Student est un test d'hypothèse paramétrique qui a plusieurs variantes dont le test t pour un seul échantillon ou test de conformité qui permet de comparer la moyenne d'une variable sur un échantillon à une moyenne théorique. [53]

Ce test correspond à l'étude de la sécabilité du Bisoprolol en comparant la moyenne (masse ou dose en PA) d'une série de moitiés de comprimés du même générique à une moyenne théorique (moitié de la moyenne des masses totales ou moitié de la moyenne des teneurs en PA des comprimés entiers).

Le test t de Student pour deux échantillons indépendants est utilisé pour étudier la symétrie de la division des comprimés.[54]

##### **2.3.3.1.1. Conditions d'applicabilité**

Le test de Student est un test paramétrique, son applicabilité requiert la réalisation de deux conditions :



- Caractère aléatoire de l'échantillon ;
- Normalité de la distribution de l'échantillon pour la variable étudiée.

Cette normalité est nécessairement testée et vérifiée avec un test de normalité (test de Kolmogorov-Smirnov) pour les échantillons dont la taille est inférieure à 30 et les échantillons pour lesquels une suspicion de distribution non-normale existe. [53]

Dans cette étude, la normalité de chaque échantillon sera testée avec le teste de Kolmogorov-Smirnov couplé à des méthodes graphiques).

#### **2.3.3.1.2. Choix des hypothèses**

Les variables étudiées (masse et teneur en PA) peuvent varier dans deux sens : elles peuvent être supérieures aux valeurs cibles (ou théoriques) ou inférieures à celles-ci. Le test sera donc bilatéral.[55]

Il y a deux hypothèses à tester :

$H_0$  et  $H_1$

- $H_0$  : Hypothèse nulle où  $H_0 : \mu = \mu_0$  ;
- $H_1$  : Hypothèse alternative où :  $H_1 : \mu \neq \mu_0$ .

#### **2.3.3.2. Test de Wilcoxon**

Si les échantillons étudiés n'ont pas une distribution normale pour les variables étudiées, le test T de Student pour un échantillon ne sera pas applicable. Il faut dans ce cas, avoir recours à une alternative non paramétrique pour ce test : le test des rangs de Wilcoxon.

Le test de Wilcoxon est approprié pour les cas étudiés car il a été démontré qu'il est plus puissant que le test t de Student pour des échantillons de petite taille et de distribution non-normale.[56]

##### **2.3.3.2.1. Conditions d'applicabilité**

Le test des signes de Wilcoxon ne nécessite pas une distribution normale.[57]

##### **2.3.3.2.2. Choix des hypothèses**

Deux hypothèses :

- Hypothèse nulle  $H_0$  : la distribution de l'échantillon est symétrique par rapport à la valeur théorique ;
- Hypothèse alternative : la distribution de l'échantillon n'est pas symétrique par rapport à la valeur théorique.

##### **2.3.3.2.3. Interprétation**

L'hypothèse nulle est rejetée si la valeur p est inférieure à la valeur du risque d'erreur  $\alpha$ . [58]



### **2.3.3.3. Test de Wilcoxon-Mann-Whitney**

Le test de Mann-Whitney, aussi appelé test de Wilcoxon ou test U est un test non paramétrique qui est une alternative viable et robuste au test t de Student pour deux échantillons.[59]

#### **2.3.3.3.1. Conditions d'applicabilité**

Pour être appliqué, le test U nécessite deux échantillons de distribution quelconque qui doivent être indépendants.

#### **2.3.3.3.2. Interprétation**

Le test U est significatif si la p-value calculée est inférieure à 0,05.[59]

### **2.3.3.4. Etude de la normalité des distributions des variables masse et teneur en principe actif**

Pour décider du test d'hypothèses à utiliser (Student ou Wilcoxon), il est impératif de vérifier la normalité de la distribution de chaque variable pour chaque échantillon.

Le test de normalité appliqué est le test de Shapiro-Wilk qui sera confirmé par une méthode graphique qui consiste à tracer le diagramme quartile quantile (QQ plot).[60] [61]

### **2.3.4. Corrélation masse-teneur en principe actif**

Les variations des doses de principe actif contenues dans les moitiés de comprimés peuvent avoir de nombreuses causes dont les plus probables sont les pertes de masses lors de la division du comprimé ou encore, la distribution inégale de la masse du comprimé sur les deux moitiés.

Pour vérifier le rapport de causalité entre la variation de masse de la moitié des comprimés et la variation de la dose de principe actif, un test de corrélation masse-dose sera effectué.

#### **2.3.4.1. Diagramme de corrélation**

Un diagramme de corrélation est une représentation graphique de deux variables avec les valeurs d'une variable en abscisses et les valeurs de la seconde variable en ordonnées, [62]permettant ainsi d'obtenir un nuage de points.

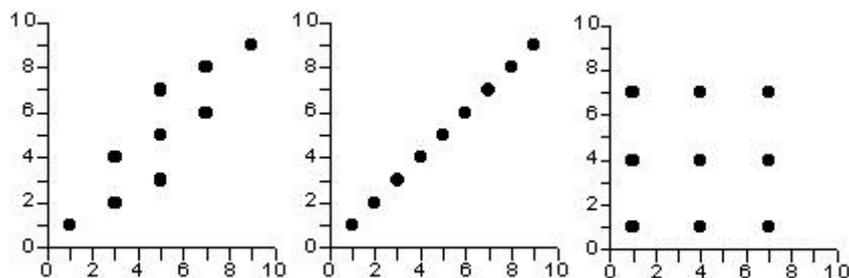


Figure 5 : Exemples de diagrammes de corrélation

A partir du nuage de points du diagramme de corrélation il est possible détecter une éventuelle corrélation entre la variable dose et la variable masse et aussi, de caractériser cette corrélation selon trois critères :

- Intensité de la corrélation ;
- Forme de la corrélation ;
- Sens de la corrélation.[62]

A partir de là, il est possible de déterminer s'il existe ou non une corrélation entre la variable masse et la variable dose et si elle existe, il est aussi possible de déterminer son type (linéaire ou non linéaire).

#### 2.3.4.2. Coefficient de corrélation (test paramétrique)

Un coefficient de corrélation est un indice statistique calculé pour deux variables dans le but de déterminer l'intensité de la corrélation qui existe entre elles.

Il existe deux coefficients de corrélation principaux : le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson qui analyse les relations linéaires et le coefficient de corrélation de Spearman qui analyse l'intensité des relations non linéaires. Ils sont tous les deux paramétriques, donc réservés aux échantillons dont les variables sont distribuées de façon normale.

Dans le cas de la présente étude, s'il y a une corrélation entre la variation de masse et celle de la dose, cette corrélation ne peut être que linéaire, c'est donc le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson qui sera utilisé.[63]

Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson, noté  $r$ , a toujours une valeur qui varie entre +1 et -1 et selon cette valeur, il est possible déterminer le sens et l'intensité de la corrélation :

- $r$  a une valeur proche de + 1 : existence d'une forte liaison positive entre les deux variables ou relation linéaire croissante ;
- $r$  a une valeur proche de 0 : absence de liaison linéaire ;



- R a une valeur proche de -1 : existence d'une forte liaison négative entre les deux variables ou relation linéaire décroissante.

Il est évident que si une relation de corrélation entre les deux variables masse et dose existe, elle ne peut être que positive et très probablement linéaire, ce qui permet de conclure qu'il y a absence totale de corrélation si r a une valeur proche de 0, ce qui dispensera d'effectuer une recherche de corrélation non linéaire.

#### 2.3.4.2.1. Calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson

Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson est calculé selon la formule : [63]

$$r_{xy} = \frac{COV_{x,y}}{S_x \times S_y}$$

Avec :

$$COV_{x,y} = \frac{\sum(x_i - m_x)(y_i - m_y)}{n}$$

$x_i$  : Masse de la moitié du comprimé  $i$

$m_x$  : Moyenne des masses des moitiés des comprimés de la série.

$y_i$  : Dose de PA contenue dans la moitié du comprimé  $i$

$m_y$  : Moyenne des doses de PA de la série

$n$  : Taille de l'échantillon.

$n$  : taille de l'échantillon.

#### 2.3.4.2.2. Significativité du coefficient de corrélation r

La significativité du coefficient de corrélation r est déterminée en comparant sa valeur aux valeurs données par la table correspondante.

- $H_0$  = X et Y sont indépendants.
- $H_1$  = X et Y sont significativement corrélés.

Le test de corrélation sera lui aussi effectué sur le logiciel de statistique open source R.

#### 2.3.4.2.3. Coefficient de corrélation non paramétrique

Pour les échantillons qui ont une distribution de la variable masse ou de la variable teneur en PA qui ne suit pas la loi normale, un autre coefficient de corrélation peut être appliqué, c'est le coefficient de corrélation de Kendal qui, contrairement au coefficient de Pearson ne nécessite pas une distribution normale de la variable pour pouvoir être appliqué.



Ce coefficient est calculé en prenant en compte les rangs et non les moyennes, ce qui l'affranchit du critère relatif à la normalité de la distribution.

Le test de corrélation de Kendall suit les mêmes règles de décision que le coefficient de Pearson

## **CHAPITRE II**

# **RESULTATS**



## 1. Résultats de l'étude des variations de masse

### 1.1. Résultats des pesées

#### 1.1.1. Générique X

Tableau IV : masses totales des comprimés du générique X, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).

n	Masse totale	Masse D	Masse G	Perte
1	170,57	91,02	79,07	0,48
2	174,56	92,26	81,52	0,78
3	175,62	89,97	85,49	0,16
4	173,45	83,87	89,31	0,27
5	176,31	86,47	89,82	0,02
6	170,97	80,7	90,08	0,19
7	172,2	92,91	79,2	0,09
8	172,96	80,69	92,11	0,16
9	173,61	94,35	79,14	0,12
10	173,19	91,77	81,27	0,15
11	173,49	87,43	89,53	0,01
12	170,77	89,71	81,82	0,19
13	173,13	80,99	79,82	0,25
14	169,92	82,19	86,4	0,17
15	174,17	87,3	82,34	0,11
16	158,98	85,52	82,54	0,27
17	171,07	90,51	81,99	0,15
18	168,32	93,18	81,56	0,17
19	171,47	93,4	84,45	0,19
20	173,48	81,38	89,33	0,19
21	173	83,22	86,05	0,25
22	172,85	90,87	80,87	0,16
23	170,87	90,93	91,89	0,12
24	172,18	85,7	87,56	0,08
25	173,41	90,9	86,76	0,17
26	174,19	91,52	73,19	0,13
27	170,32	88,15	80,41	0,18
28	172,78	91,02	74,97	0,2
29	171,16	86,54	77,88	0,17
30	170,8	81,14	91,91	0,33

#### 1.1.2. Générique Y

Tableau V : masses totales des comprimés du générique Y, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).

n	Masse totale	Masse D	Masse G	Perte
1	98,82	49,17	49,48	0,17
2	102,59	51,4	51,18	0,01
3	104,42	52,19	52,19	0,04
4	106,48	53,6	52,82	0,06
5	107,89	53,91	53,97	0,01



6	98,06	48,59	49,47	0
7	98,28	49,67	48,57	0,04
8	103,99	52,27	51,62	0,1
9	99,16	49,98	49,17	0,01
10	100,22	50,63	49,56	0,03
11	108,44	54,08	54,36	0
12	97,78	49,11	48,61	0,06
13	101,9	50,48	51,42	0
14	105,42	52,91	52,49	0,02
15	97,21	49,1	48,08	0,03
16	104,28	52,64	51,61	0,03
17	101,67	50,88	50,76	0,03
18	98,96	49,19	49,74	0,03
19	107,57	53,9	53,66	0,01
20	109,22	53,66	55,49	0,07
21	100,41	51,16	49,22	0,03
22	109,09	54,09	54,92	0,08
23	95,04	47,2	47,83	0,01
24	107,89	54,74	53,14	0,01
25	108,97	55,35	53,55	0,07
26	102,31	51,16	51,15	0
27	106,12	53,17	52,95	0
28	101,56	51,5	50,01	0,05
29	102,79	51,69	50,98	0,12
30	107,02	54,48	52,29	0,25

### 1.1.3. Générique Z

Tableau VI : masses totales des comprimés du générique Y, masses des demi-comprimés et pertes de masse après division (mg).

N	Masse totale	Masse D	Masse G	Perte
1	200,92	109,29	91,43	0
2	208,63	106,21	102,04	0,38
3	201,8	90,98	110,74	0,08
4	201,79	110,84	90,63	0,32
5	208,02	99,27	108,53	0,22
6	207,68	85,7	121,74	0,24
7	204,41	114	90,25	0,16
8	202,68	112,93	89,13	0,62
9	207,89	78,77	128,61	0,51
10	206,16	115,79	90,11	0,26
11	202,9	112,36	90,02	0,52
12	205,05	109,31	95,55	0,19
13	201,36	105,52	93,9	1,94
14	208,82	103	105,32	0,5
15	208,31	119,47	88,57	0,27
16	208,79	119,06	88,9	0,83
17	208,54	94,23	114,14	0,17



18	212,37	125,47	85,88	1,02
19	205,5	88,84	116,39	0,27
20	207,54	123,3	83,74	0,5
21	204,59	110,19	94,01	0,39
22	209,46	118,12	91,13	0,21
23	207,22	95,88	110,96	0,38
24	197,24	110,27	86,03	0,94
25	211,16	129,02	81,67	0,47
26	206,52	111,93	94,12	0,47
27	211	96,48	114,27	0,25
28	206,46	114,11	91,63	0,72
29	201,91	103,68	97,84	0,39
30	213,96	124,98	88,55	0,43

#### 1.1.4. Pertes de masse

Pour être plus facilement interprétées et comparées, les pertes de masse de chaque générique sont exprimées en pourcentages de la masse du comprimé entier parent de chaque paire de demi-comprimés.

Tableau VII : pertes de masse après division des comprimés entiers pour les trois génériques X, Y et Z.

X			Y			Z		
MT	Perte (mg)	Perte (%)	MT	Perte (mg)	Perte (%)	MT	Perte (mg)	Perte (%)
170,57	0,48	0,281	98,82	0,17	0,172	200,92	0	
174,56	0,78	0,447	102,59	0,01	0,010	208,63	0,38	0,182
175,62	0,16	0,091	104,42	0,04	0,038	201,8	0,08	0,040
173,45	0,27	0,156	106,48	0,06	0,056	201,79	0,32	0,159
176,31	0,02	0,011	107,89	0,01	0,009	208,02	0,22	0,106
170,97	0,19	0,111	98,06	0	0,000	207,68	0,24	0,116
172,2	0,09	0,052	98,28	0,04	0,041	204,41	0,16	0,078
172,96	0,16	0,093	103,99	0,1	0,096	202,68	0,62	0,306
173,61	0,12	0,069	99,16	0,01	0,010	207,89	0,51	0,245
173,19	0,15	0,087	100,22	0,03	0,030	206,16	0,26	0,126
173	0,25	0,145	108,44	0	0,000	202,9	0,52	0,256
172,85	0,16	0,093	97,78	0,06	0,061	205,05	0,19	0,093
170,87	0,12	0,070	101,9	0	0,000	201,36	1,94	0,963
172,18	0,08	0,046	105,42	0,02	0,019	208,82	0,5	0,239
173,41	0,17	0,098	97,21	0,03	0,031	208,31	0,27	0,130
174,19	0,13	0,075	104,28	0,03	0,029	208,79	0,83	0,398
170,32	0,18	0,106	101,67	0,03	0,030	208,54	0,17	0,082
172,78	0,2	0,116	98,96	0,03	0,030	212,37	1,02	0,480
171,16	0,17	0,099	107,57	0,01	0,009	205,5	0,27	0,131



170,8	0,33	0,193	109,22	0,07	0,064	207,54	0,5	0,241
173,49	0,01	0,006	100,41	0,03	0,030	204,59	0,39	0,191
170,77	0,19	0,111	109,09	0,08	0,073	209,46	0,21	0,100
173,13	0,25	0,144	95,04	0,01	0,011	207,22	0,38	0,183
169,92	0,17	0,100	107,89	0,01	0,009	197,24	0,94	0,477
174,17	0,11	0,063	108,97	0,07	0,064	211,16	0,47	0,223
158,98	0,27	0,170	102,31	0	0,000	206,52	0,47	0,228
171,07	0,15	0,088	106,12	0	0,000	211	0,25	0,118
168,32	0,17	0,101	101,56	0,05	0,049	206,46	0,72	0,349
171,47	0,19	0,111	102,79	0,12	0,117	201,91	0,39	0,193
173,48	0,19	0,110	107,02	0,25	0,234	213,96	0,43	0,201
<b>Moyenne</b>	<b>0,115%</b>		<b>Moyenne</b>	<b>0,044%</b>		<b>Moyenne</b>	<b>0,229%</b>	

## 1.2. Résultats du test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés entiers

### 1.2.1. Principe du test

Le test de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse des comprimés consiste à peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard pour déterminer leur masse moyenne.[1]

Le test est positif si dans les 20 comprimés pesés, il n'y a pas plus de deux comprimés qui ont des masses qui s'écartent de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau VIII et si aucun comprimé n'a une masse qui s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage égal au double du pourcentage indiqué.[1]

Tableau VIII : écarts tolérés selon la masse moyenne des comprimés[2]

Masse moyenne	Ecart limite
≤ 80mg	10%
80mg<Masse<250mg	7,5%
≥250mg	5%

### 1.2.2. Conformité des trois génériques au test de l'uniformité de masse

Le test est effectué sur les 20 premiers comprimés entiers de chaque série comme indiqué dans la pharmacopée européenne.

Tableau IX : conformité des trois génériques au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la masse.

G	Moyenne	Ecart limite	> Ecart limite	< Ecart limite	> 2 (Ecart limite)	< 2 (Ecart limite)	Conclusion
X	171,91	7,5%	0	1	0	0	Conforme
Y	102	7,5%	0	0	0	0	Conforme
Z	205,95	7,5%	0	0	0	0	Conforme



Les trois génériques sont conformes au test de l'uniformité de masse et seul le générique X a produit un comprimé dont la masse s'éloigne de la masse moyenne de plus de 7,5%.

### 1.3. Résultats du test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables

#### 1.3.1. Principe du test

Le test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse pour les comprimés sécables consiste à prendre 30 comprimés pour calculer leur masse moyenne. Ensuite, les comprimés sont divisés en deux et un demi-comprimé seulement est pesé.

Le test est positif si dans la série de 30 demi-comprimés, il n'y en a pas plus de deux qui s'éloignent de la masse cible (moitié de la masse moyenne des comprimés entiers) de plus de 15%.

S'il n'y a qu'un seul demi-comprimé dont la masse est en dehors de l'intervalle 85%-115% de la masse théorique, le résultat est positif si aucun comprimé ne s'éloigne de la masse théorique de plus de 25% (intervalle 75%-125%).

#### 1.3.2. Conformité des trois génériques au test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de la masse des comprimés sécables

Tableau X : résultats test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables (sur les 30 demi-comprimés D)

Générique	< 85%	> 115%	< 75%	> 125%	Conclusion
X	0	0	0	0	Conforme
Y	0	0	0	0	Conforme
Z	2	6	0	1	Non-conforme

Sur les trois génériques étudiés, seul le générique Z n'est pas conforme au test de la pharmacopée européenne de l'uniformité de masse des comprimés sécables.

#### 1.4. Résultats de l'analyse statistique des variations de masse

Le test de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de la masse est une norme industrielle imposée aux laboratoires pharmaceutiques et qui permet d'apprécier de façon générale la précision de la division des comprimés.

Mais pour la pratique clinique, il est intéressant d'avoir une analyse plus exhaustive et plus précise des variations de la masse des comprimés sécables, notamment pour les comprimés de petit dosage ou ceux destinés à être divisés en petits dosages comme c'est le



cas pour le Bisoprolol qui est administré à un dosage initial de 1,25 mg par jour pour le traitement de l'insuffisance cardiaque gauche.

L'intérêt de l'analyse statistique des variations de masse des sous-unités des comprimés sécables de Bisoprolol Fumarate réside aussi dans la grande variabilité interindividuelle de la réponse à cette molécule.

#### 1.4.1. Mesures de dispersion

Les mesures de dispersion sont des calculs statistiques simples qui permettent d'avoir un premier aperçu sur les variations des masses des demi-comprimés obtenus par la division des comprimés sécables des trois génériques étudiés.[3]

##### 1.4.1.1. Ecart-type, coefficient de variation et RSD

###### 1.4.1.1.1. Comprimés entiers

Tableau XI : Ecart types, Coefficients de variation et RSD pour les masses des comprimés entiers des trois génériques

Générique	Moyenne	Ecart type	C <sub>v</sub>	RSD
X	172	3,04	0,017	1,7%
Y	103,12	4,14	0,04	4%
Z	206,29	3,79	0,018	1,8%

###### 1.4.1.1.2. Demi-comprimés

Les calculs sont effectués sur 30 demi-comprimés de la série D de chaque générique.

Tableau XI : écarts types, coefficients de variation et coefficients de variations relatifs (RSD) pour les moitiés de comprimés D des trois génériques.

Générique	Moyenne	Ecart type	C <sub>v</sub>	RSD
XD	87,85	4,2	0,047	4,7%
YD	51,73	2,12	0,041	4,1%
ZD	108	12,38	0,11	11%

###### 1.4.1.1.3. Diagrammes en boîte

Les diagrammes en boîtes pour les masses des demi-comprimés et des comprimés entiers de chaque générique (Fig 6, 7, 8, 9, 10, 12 et 13) ainsi que pour les pourcentages des pertes de masse après division des comprimés entiers (Fig 11, 14 et 17) sont tracés à l'aide du logiciel de statistiques R.

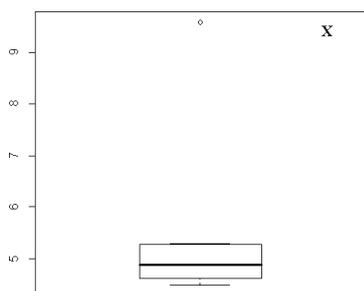


Figure 6 : diagramme en boîte de la distribution des masses des comprimés entiers de l'échantillon X

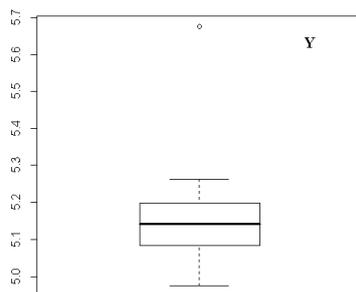


Figure 7 : diagramme en boîte de la distribution des masses des comprimés entiers de l'échantillon Y

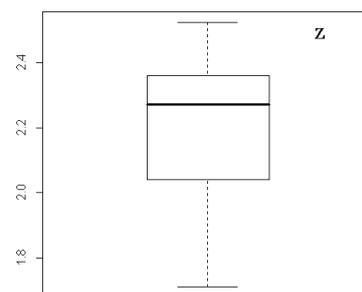


Figure 8 : diagramme en boîte de la distribution des masses des comprimés entiers de l'échantillon Z

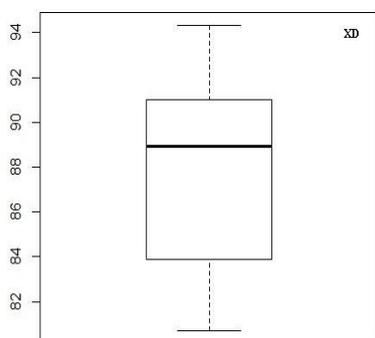


Figure 9 : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon XD

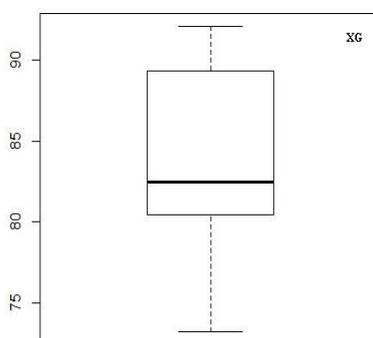


Figure 10 : diagramme en boîte de la distribution des masses des demi-comprimés de l'échantillon XG

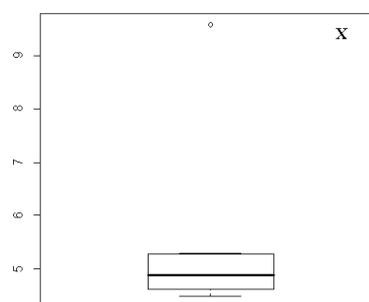


Figure 11 : diagramme en boîte perte de masse générique X

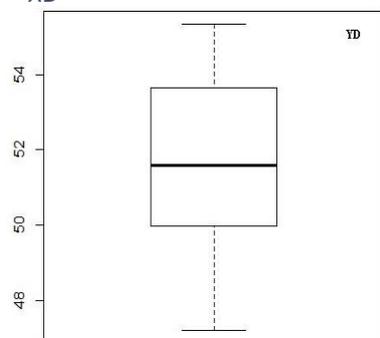


Figure 12 : diagramme en boîte masse demi-comprimés YD

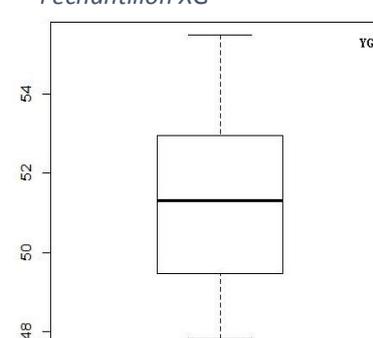


Figure 13 : diagramme en boîte masse demi-comprimés

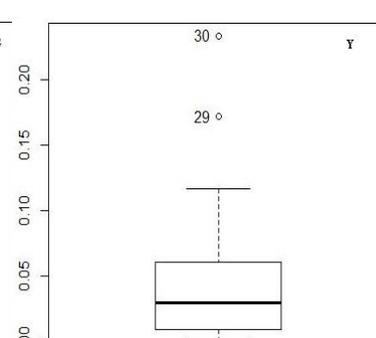


Figure 14 : diagramme en boîte perte de masse générique Y

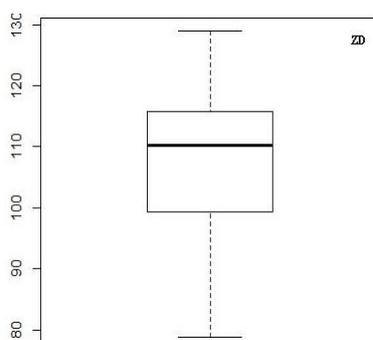


Figure 15 : diagramme en boîte masse demi-comprimés ZD

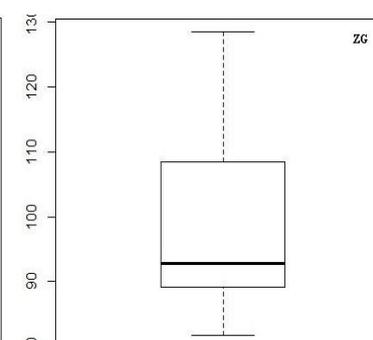


Figure 16 : diagramme en boîte masse demi-comprimés ZG

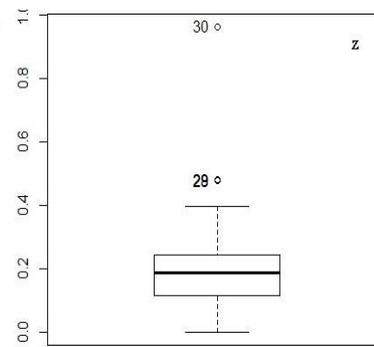


Figure 17 : diagramme en boîte perte de masse générique Z



### 1.4.2. Tests d'hypothèses

Un test d'hypothèse appliqué aux moyennes des masses des demi-comprimés issus des trois génériques permet d'avoir un aperçu plus précis et plus exhaustif des variations de ces masses.

#### 1.4.2.1. Tests de normalité

Pour décider du test à utiliser (tests paramétriques ou tests non paramétriques), il est nécessaire de vérifier la normalité de la distribution de la variable pour les trois séries d'échantillons correspondant aux trois génériques.

##### 1.4.2.1.1. Test de Shapiro-Wilk

Le test de Shapiro-Wilk est effectué sur les masses des demi-comprimés des deux séries (D et G) de chaque générique à l'aide du logiciel R.

Tableau XII : résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux masses des demi-comprimés des séries XD, XG, YD, YG, ZD et ZG à l'aide du logiciel R.

Echantillon	$W_{obs}$	Valeur p	$W_{0,95}$
XD	0.9124	0.01711	0,927
XG	0.95687	0.2571	0,927
YD	0.96722	0.4661	0,927
YG	0.97062	0.5562	0,927
ZD	0.97001	0.5393	0,927
ZG	0.88419	0.003524	0,926

##### 1.4.2.1.2. Diagramme quartile-quantile

Pour chaque série (XD, XG, YD, YG, ZD et ZG) les diagrammes quartile-quantile (QQ-plot) sont tracés avec le logiciel R (Fig 10, 11, 12, 13, 14, 15)

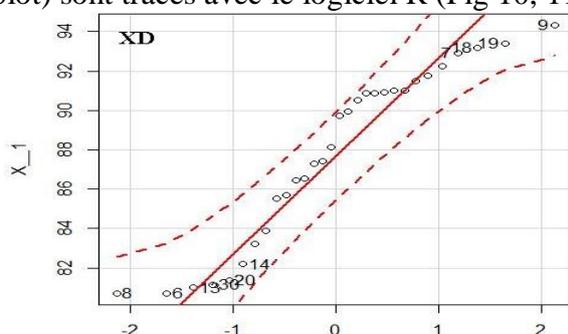


Figure 15 : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon XD

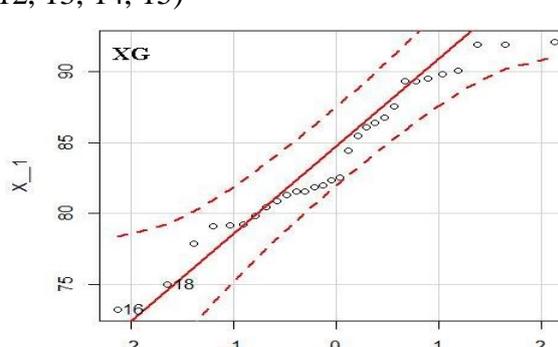


Figure 16 : diagramme quartile-quantile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon XG

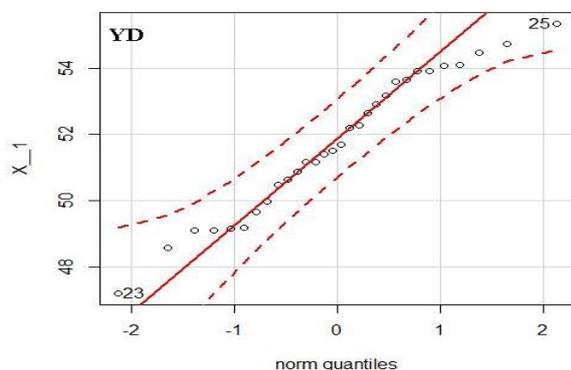


Figure 17 : diagramme quartile-quartile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon YD

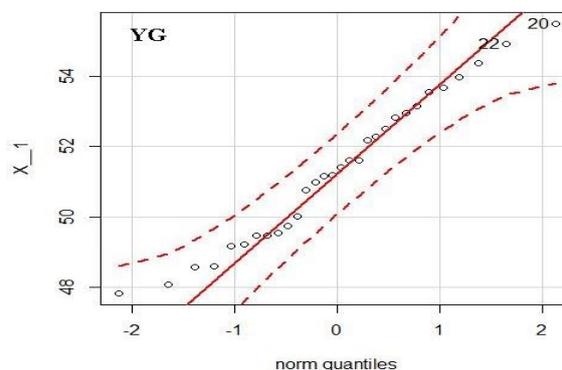


Figure 18 : diagramme quartile-quartile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon YG

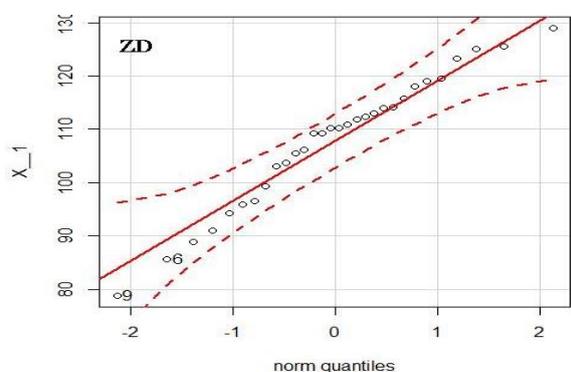


Figure 19 : diagramme quartile-quartile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon ZD

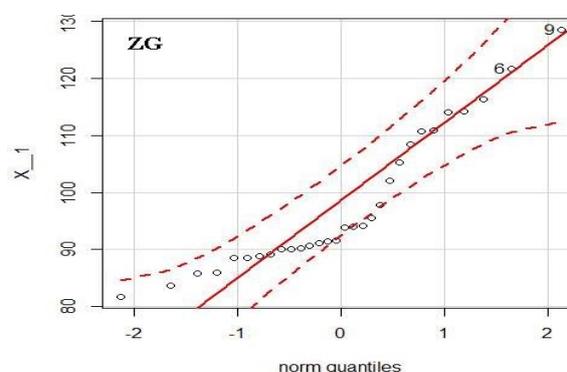


Figure 20 : diagramme quartile-quartile pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon ZG

D'après les résultats du test de Shapiro-Wilk et d'après les diagrammes quartile-quartile, les échantillons XD et ZG ont une distribution qui ne suit pas une loi normale.

Les échantillons, XG, YD, YG et ZD, suivent une distribution normale d'après le test de Shapiro-Wilk mais les diagrammes quartile-quartile pour ces échantillons reflètent une approximation peu fiable de la loi normale.

Les échantillons ont une normalité douteuse qui ne peut être affirmée avec certitude pour les séries XG, YD, YG et ZD.

Les tests d'hypothèse de Student pour un échantillon et pour deux échantillons indépendants, le test de Mann-Whitney-Wilcoxon (test U) pour deux échantillons indépendants et de Wilcoxon pour un échantillon (test des rangs signés de Wilcoxon) sont donc utilisés pour étudier :



- La conformité des masses des moitiés de comprimés à la norme ou masse cible qui correspond à la moitié de la moyenne des masses totales des comprimés entiers de chaque générique. Cette étude est effectuée avec les tests de Student et de Wilcoxon pour un échantillon ;
- La symétrie de la division ou la répartition équitable de la masse sur les deux moitiés de chaque comprimé. Cette étude est effectuée avec les tests de Student et de U pour deux échantillons indépendants.

Pour chaque série de tests pour un échantillon et pour deux échantillons, il est prévu que les deux tests paramétrique et non paramétrique donnent les mêmes résultats à cause de la robustesse du test t de Student, du test de Mann-Whitney-Wilcoxon ou test U et du test de Wilcoxon à un échantillon mais dans le cas où les résultats seraient différents, le test qui est le plus en adéquation avec les résultats de l'analyse de la normalité de la distribution en question est pris en compte.

#### 1.4.2.2. Tests statistiques de l'uniformité des masses des moitiés de comprimés à la masse cible

##### 1.4.2.2.1. Application du test t de Student à un échantillon

Le test de Student à un échantillon a été effectué avec le logiciel de statistiques R avec les paramètres suivants :

- $n = 30$  ;
- 29 degrés de liberté ;
- Risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  ;
- Moyenne théorique  $\mu =$  masse moyenne des comprimés entiers parents.

Tableau XIV : test t de Student pour les échantillons XD, XG, YD, YG, ZD et ZG

Echantillon	$\mu$	$t_{obs}$	$t_{0,025-29ddl}$	p-value
XD	85,996	2.319	2.045	0.02764
XG	85,996	-2.1949	2.045	0.03633
YD	51,559	0.44054	2.045	0.6628
YG	51,559	-0.55937	2.045	0.5802
ZD	103,144	2.1332	2.045	0.0415
ZG	103,144	-2.3493	2.045	0.02583

##### 1.4.2.2.2. Application du test de Wilcoxon à un échantillon

Le test de Wilcoxon à un échantillon a été effectué avec le logiciel de statistiques R avec les paramètres suivants :

- $n = 30$  ;
- 29 degrés de liberté ;
- Moyenne théorique  $\mu =$  masse moyenne des comprimés entiers parents.



Tableau XV : test t de Wilcoxon à un échantillon pour les échantillons XD, XG, YD, YG, ZD et ZG

Echantillon	$\mu$	V	p-value
XD	85,996	341	0.02632
XG	85,996	130	0.03454
YD	51,559	255	0.6509
YG	51,559	205	0.5838
ZD	103,144	332	0.04049
ZG	103,144	119	0.01853

### 1.4.2.3. Etude de la symétrie de la division des comprimés entiers

La symétrie de la division des comprimés correspond à une répartition équitable de la masse sur les deux demi-comprimés issus de chaque comprimé.

Cette symétrie est vérifiée par l'application du test t de Student pour deux échantillons indépendants et du test de Mann-Whitney-Wilcoxon (test U) pour deux échantillons indépendants.

#### 1.4.2.3.1. Application du test de Student pour deux échantillons indépendants

Le test de Student pour deux échantillons indépendants a été appliqué sur chaque paire d'échantillons D et G pour chacun des trois génériques.

Le test a été effectué avec le logiciel de statistiques R avec les paramètres suivants :

- $n = 30$  ;
- 29 degrés de liberté ;
- Risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  .

Tableau XVI : test de Student pour deux échantillons indépendants appliqué aux paires d'échantillons XD-XG, YD-YG et ZD-ZG.

Echantillon 1	Echantillon 2	$t_{obs}$	$t_{critique}$	p-value
XD	XG	3.1755	2,045	0.00242
YD	YG	0.70682	2,045	0.4825
ZD	ZG	3.1692	2,045	0.002441

#### 1.4.2.3.2. Application du test U pour échantillons indépendants

Le test U pour deux échantillons indépendants a été appliqué sur chaque paire d'échantillons D et G pour chacun des trois génériques.

Le test a été effectué avec le logiciel de statistiques R avec les paramètres suivants :

- $n = 30$  ;



- 29 degrés de liberté ;
- Risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  .

Tableau XVII : test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour deux échantillons indépendants appliqué aux paires d'échantillons XD-XG, YD-YG et ZD-ZG.

Echantillon 1	Echantillon 2	W <sub>obs</sub>	p-value
XD	XG	647	0.00367
YD	YG	496.5	0.4964
ZD	ZG	651	0.0026

## 2. Résultats de l'étude des variations des teneurs en PA

### 2.1. Courbe d'étalonnage

Un graphique d'étalonnage est tracé sur le logiciel Excel en utilisant, comme abscisses, les concentrations des cinq solutions étalons et, comme ordonnées, les aires des pics du dosage par HPLC correspondant à chaque solution étalon.

L'équation de la droite d'étalonnage :  $y = 617336x - 162312$

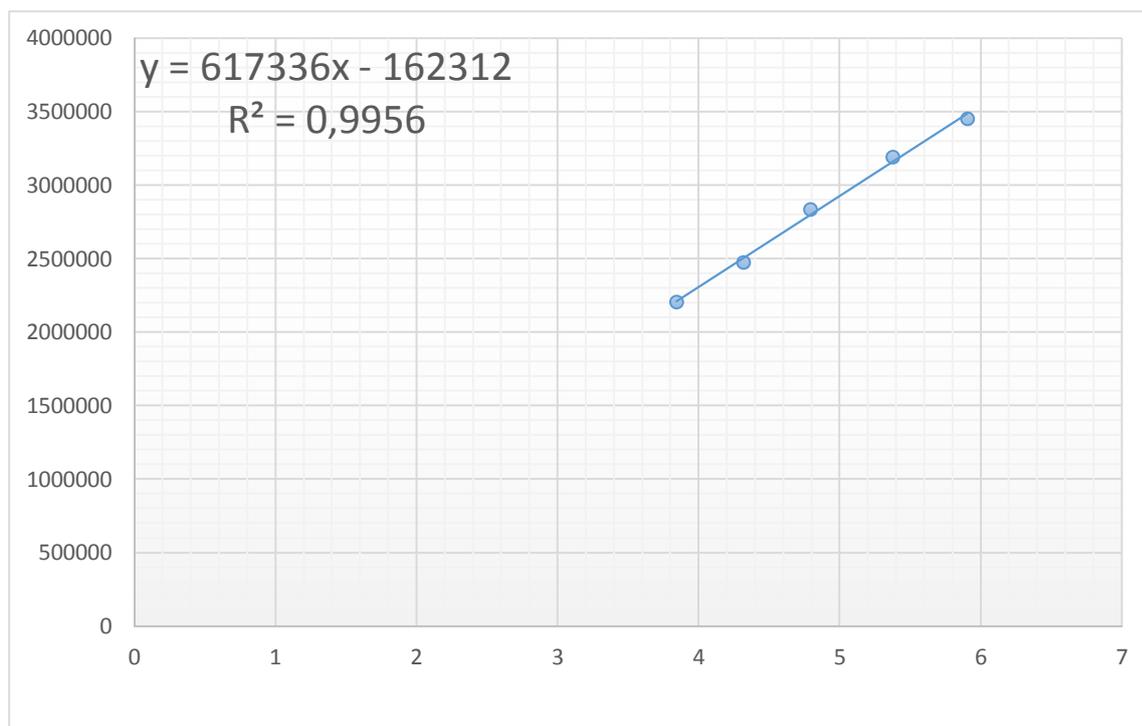


Figure 21 : droite d'étalonnage du dosage par HPLC du Bisoprolol Fumarate

En utilisant l'équation fournie par la courbe d'étalonnage et les aires de pics des dosages individuels, les teneurs en PA de chaque comprimé et demi-comprimé sont calculé.



## 2.2. Dosage des comprimés entiers

Tableau XVIII : teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X et Y

Générique X		Générique Y	
Comprimé	Teneur en PA (mg)	Comprimé	Teneur en PA (mg)
X1	5.291	Y1	5.177
X2	4.611	Y2	5.083
X3	4.490	Y3	5.198
X4	4.805	Y4	5.262
X5	9.581	Y5	5.036
X6	5.010	Y6	5.105
X7	4.899	Y7	5.675
X8	4.861	Y8	4.975
X9	5.275	Y9	5.177
X10	4.553	Y10	5.098
<b>Moyenne</b>	<b>5.338</b>	<b>Moyenne</b>	<b>5.179</b>

Le dosage des comprimés entiers du générique Z n'a pas été effectué par manque de matière (générique en rupture de stock)

## 2.3. Dosage des demi-comprimés

Tableau XIX : teneurs en PA des demi-comprimés des génériques X et Y.

Générique X		Générique Y		Générique Z	
Demi-comprimé	Teneur en PA (mg)	Demi-comprimé	Teneur en PA (mg)	Demi-comprimé	Teneur en PA (mg)
XG11	2.513	YG11	2.798	ZD11	2.360
XG12	2.407	YG12	2.721	ZD12	2.263
XG13	2.366	YG13	2.459	ZD13	2.039
XG14	2.408	YG14	3.091	ZD14	2.125
XG15	2.632	YG15	2.527	ZD15	2.283
XG16	2.698	YG16	2.519	ZD16	2.342
XG17	2.427	YG17	2.765	ZD17	1.808
XG18	2.383	YG18	2.380	ZD18	2.524
XG19	2.533	YG19	3.085	ZD19	1.713
XG20	2.566	YG20	2.586	ZD20	2.387
<b>Moyenne</b>	<b>2.493</b>	<b>Moyenne</b>	<b>2.693</b>	<b>Moyenne</b>	<b>2.168</b>

## 2.4. Tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la teneur en principe actif pour les comprimés entiers

Le test de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur en principe actif pour les comprimés entiers consiste à mesurer avec une méthode analytique adéquate la teneur en PA de dix comprimés choisis au hasard.



Le test est positif s'il n'y a pas dans les dix comprimés plus d'un comprimé qui a une teneur en PA qui s'éloigne de plus de 15% de la moyenne des teneurs en PA des dix comprimés dosés.

S'il y a un seul comprimé qui a une teneur en PA qui s'éloigne de plus de 15% de la moyenne, sa teneur ne doit pas s'éloigner de plus de 25% de la moyenne des teneurs dosées.

Tableau XX : application du test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur aux comprimés entiers des génériques X et Y.

Générique	<85%	>115%	<75%	>125%
X	1	01 (VA)	0	1 (VA)
Y	0	0	0	0

VA : valeur aberrante détectée par le test de Rosner et confirmée par le test de Dixon.

### 2.5. Test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables

Le test de la Pharmacopée européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables consiste à doser avec une méthode analytique adaptée dix demi-comprimés issus de dix comprimés différents.

Le test est positif s'il n'y a pas plus d'un demi-comprimé qui a une teneur en principe actif qui s'éloigne de la teneur théorique de plus de 15% si la teneur ne s'éloigne pas de plus de 25% de la teneur cible.

Le test est réalisé une première fois en calculant les intervalles de  $\pm 15\%$  et  $\pm 25\%$  par rapport à la teneur théorique de 2,5 mg (tableau XXI) et une seconde fois en prenant comme teneur théorique la moyenne des teneurs des demi-comprimés dosés (tableau XXII)

Tableau XXI : test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables avec teneur théorique = 2,5 mg

Générique	<85%	>115%	<75%	>125%
X	0	0	0	0
Y	0	2	0	0
Y	3	0	2	0

Tableau XXII : test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur des demi-comprimés issus de comprimés sécables avec, pour teneur théorique, la moyenne des teneurs en PA des demi-comprimés dosés.

Générique	<85%	>115%	<75%	>125%
X	0	0	0	0
Y	0	2	0	0
Y	3	0	2	0



## 2.6. Etude statistique des variations des teneurs en principe actif

Les tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur (des comprimés entiers et des demi-comprimés) sont destinés à la pratique industrielle et offrent peu d'informations sur les réelles tendances des comprimés quant à leur teneur en PA après leur division. D'où l'intérêt d'utiliser des tests statistiques pour investiguer plus précisément et de façon plus exhaustive les variations des teneurs en PA lors de la division de ces comprimés.

### 2.6.1. Mesures de dispersion

Les mesures de dispersion renseignent sur les tendances générales de la variable teneur en principe actif.

#### 2.6.1.2. Ecart-type, coefficient de variation et RSD

##### 2.6.1.2.1. Comprimés entiers

Tableau XXIII : moyennes, écarts types, coefficients de variation et RSD des teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X corrigé et Y

Générique	Moyenne	Ecart type	C <sub>v</sub>	RSD(%)
X	4,886	0.291	0.059	5,9
Y	5.179	0.193	0.037	3,7

##### 2.6.1.2.2. Demi-comprimés

Tableau XXIV : moyennes, écarts types, coefficients de variations et RSD des teneurs en PA des demi-comprimés des génériques X, Y et Z.

Générique	Moyenne	Ecart type	C <sub>v</sub>	RSD(%)
X	2.494	0.113	0.045	4.548
Y	2.694	0.248	0.092	9.193
Z	2.185	0.262	0.120	11.978



### 2.6.1.3. Diagrammes en boîte

Les diagrammes en boîtes pour les teneurs en PA des comprimés entiers (fig 22, 23 et 24)... à et des demi-comprimés de chaque générique (Fig 25, 26 et 27) sont tracés à l'aide du logiciel de statistiques R.

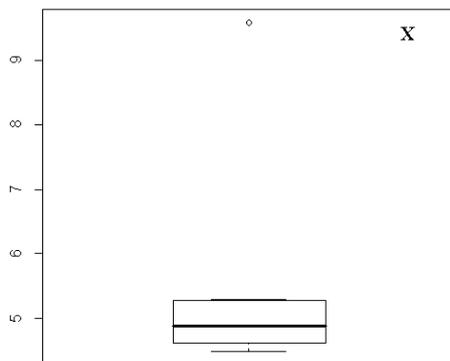


Figure 22 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon X

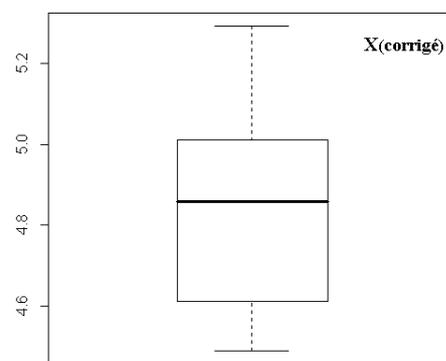


Figure 23 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon X corrigé

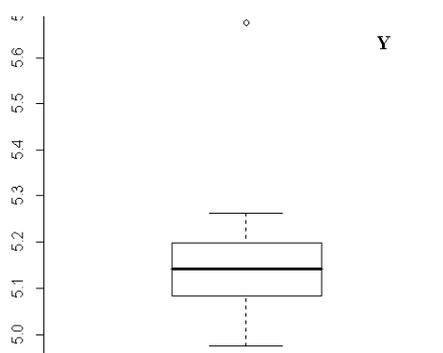


Figure 24 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon Y

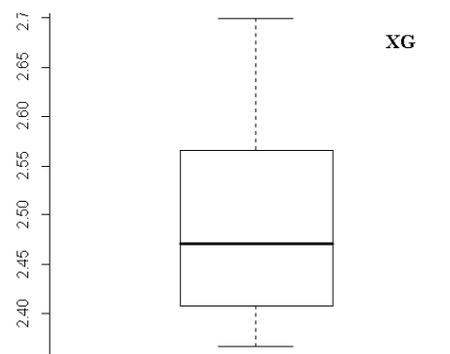


Figure 25 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon XG

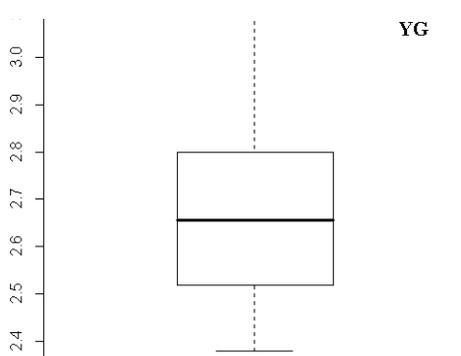


Figure 26 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon YG

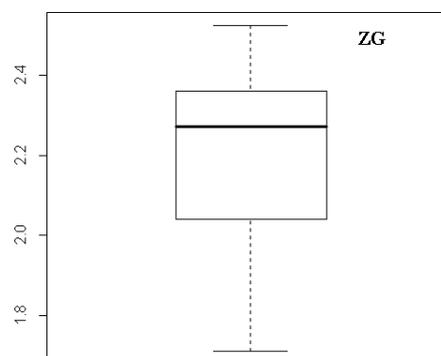


Figure 27 : diagramme en boîte pour la distribution de la variable teneur en PA au sein de l'échantillon ZG



## 2.6.2. Tests d'hypothèses

Les tests d'hypothèses sont des méthodes statistiques qui permettent de vérifier des hypothèses en calculant diverses valeurs appelées statistiques et en les comparant à des valeurs références lues dans des tableaux spécifiques.

Les tests d'hypothèses utilisés dans l'étude des variations des teneurs en PA des trois génériques sont appliqués à l'aide du logiciel de statistiques open source R.

### 2.6.2.1. Etude de la normalité de la distribution de la variable teneur en PA dans les échantillons.

Pour étudier les variations des teneurs en PA dans les différents échantillons, il est possible d'utiliser deux jeux de tests : des tests paramétriques et des tests non paramétriques.

Pour décider des tests qu'il est possible d'utiliser, il est indispensable d'étudier les distributions de la variable teneur en principe actif pour savoir si elle est normale ou non.

#### 2.6.2.1.1. Test de Shapiro-Wilk

Le test de Shapiro-Wilk est effectué sur les distributions de la variable teneur en PA dans les échantillons de comprimés entiers (Tableau XXV) et dans les demi-comprimés (Tableau XXVI).

##### 2.6.2.1.1.1. Comprimés entiers

Le test de normalité de Shapiro-Wilk est appliqué aux échantillons de comprimés entiers X, Y et X corrigé. Les valeurs de  $W_{0,95}$  sont lues dans la table de Shapiro-Wilk pour  $n=10$  et pour un risque d'erreur  $\alpha=0,95$ .

Tableau XXV : test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux comprimés entiers des génériques X et Y (logiciel R)

Générique	$W_{owb}$	$W_{0,95}$	p-value
X	0.53698	0.842	$9.899 \times 10^{-6}$
X(corrigé)	0.9292	0.842	0.4738
Y	0.78263	0.842	0.008912

##### 2.6.2.1.1.2. Demi-comprimés

Le test de normalité de Shapiro-Wilk est appliqué aux échantillons de demi-comprimés des génériques X, Y et Z. La valeur  $W_{0,95}$  est lue dans la table de Shapiro-Wilk pour  $n = 10$  et pour un risque d'erreur  $\alpha=0,95$ .

Tableau XXVI : test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux demi-comprimés des génériques X, Y et Z (logiciel R)

Générique	$W_{obs}$	$W_{0,95}$	p-value
X	0.91273	0.842	0.3002
Y	0.91068	0.842	0.2857
Z	0.91721	0.842	0.3343



### 2.6.2.1.2. Diagrammes quartile-quantile

Les diagrammes quartile-quantile pour les comprimés entiers des génériques X et Y (fig 28, 29 et 30) et pour les demi-comprimés des génériques X, Y et Z (fig 31, 32 et 33) ont été tracés sur le logiciel R.

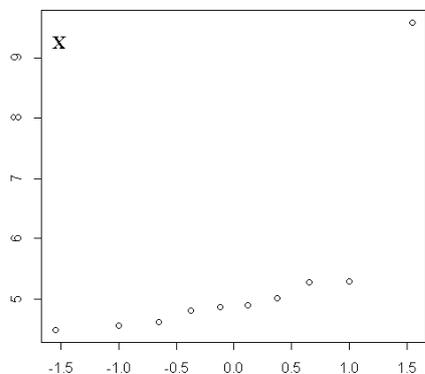


Figure 28 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon X

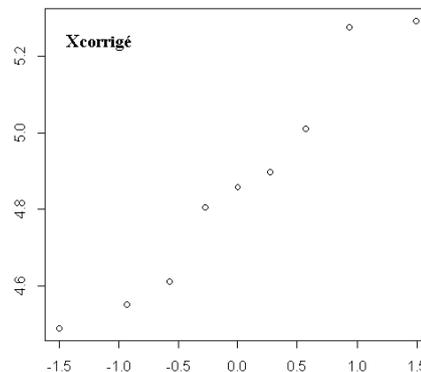


Figure 29 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon Xcorrigé

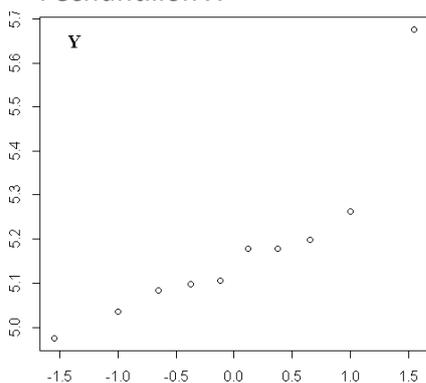


Figure 30 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon Y

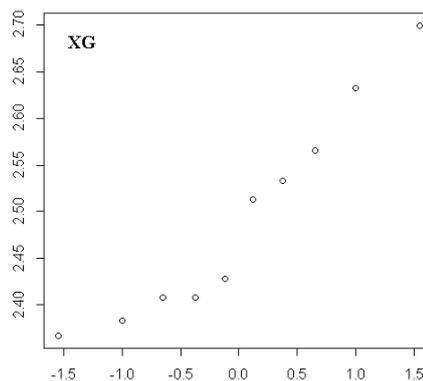


Figure 31 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon XG

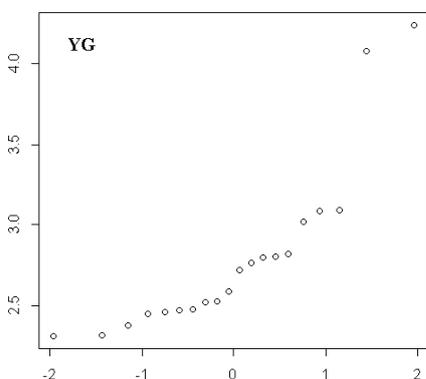


Figure 32 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon YG

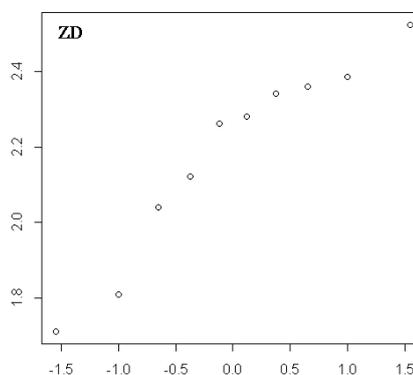


Figure 33 : qq-plot de la distribution de la variable teneur en PA pour l'échantillon ZD



Pour les comprimés entiers, le test de Shapiro-Wilk donne des  $W_{obs}$  inférieures à  $W_{0,95}$  dans le cas des échantillons X et Y mais l'échantillon X corrigé par suppression de la valeur aberrante, la valeur de  $W_{obs}$  est supérieure à la valeur de  $W_{0,95}$ .

Les diagrammes quartile-quantile pour les échantillons de comprimés entiers expriment les mêmes résultats que le test de normalité de Shapiro-Wilk,

Pour les demi-comprimés, le test de Shapiro-Wilk donne des valeurs de  $W_{obs}$  supérieures à la valeur de  $W_{0,95}$ .

Les diagrammes quartile-quantile des échantillons de demi-comprimés des trois génériques expriment les mêmes tendances que le test de normalité de Shapiro-Wilk.

Cependant, et pour tous les échantillons (comprimés entiers et demi-comprimés), les p-values sont faibles, même si elles ne sont pas significatives, ce qui ne permet pas d'affirmer avec certitude une distribution normale pour aucun de ces échantillons.

Les tests paramétriques et non paramétriques sont donc conjointement appliqués aux différents échantillons dans la suite de l'étude et en cas de non concordance des résultats des tests paramétriques et non paramétriques, les résultats du test qui est le plus en adéquation avec l'état de distribution de la variable teneur en PA sera pris en compte.

### **2.6.2.2. Tests de conformité des teneurs des comprimés entiers**

Pour étudier la conformité des teneurs des comprimés entiers à la teneur moyenne et à la teneur théorique de 5 mg, le test t de Student à un échantillon et le test de Wilcoxon sont appliqués.

#### **2.6.2.2.1. Conformité des teneurs des comprimés entiers à la teneur moyenne**

Hypothèses :

- $H_0$  : il n'y a pas de différence significative entre les teneurs enregistrées pour l'échantillon et la teneur moyenne.
- $H_1$  il y a une différence significative entre les teneurs des comprimés entiers et la teneur moyenne.

##### **2.6.2.2.1.1. Test t de Student à un échantillon**

Le test t de Student est appliqué aux teneurs en PA des échantillons de comprimés entiers  $X_{corrigé}$  et Y avec les paramètres suivants :

- $n = 10$  (sauf pour  $X_{corrigé}$   $n = 9$ ) ;
- 9 degrés de liberté (sauf pour  $X_{corrigé}$  : 8 degrés de liberté) ;
- Risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  ;



- Moyenne théorique  $\mu$  = teneur moyenne des comprimés entiers dosés.

Tableau XXVII : test t de Student à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des échantillons Xcorrigé et Y (logiciel R)

Echantillon	M	$t_{obs}$	$t_{critique}$	p-value
Xcorrigé	4,886	0.0080115	2.306	0.9938
Y	5,179	0.0016366	2.262	0.9987

#### 2.6.2.2.1.2. Test de Wilcoxon

Le test t de Wilcoxon est appliqué aux teneurs en PA des échantillons de comprimés entiers Xcorrigé et Y avec les paramètres suivants :

- $n = 10$  ( $n=10$  pour Xcorrigé) ;
- Risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  ;
- Moyenne théorique  $\mu$  = teneur moyenne des comprimés entiers dosés.

Tableau XXVIII : test de Wilcoxon appliqué aux teneurs en PA des échantillons Xcorrigé et Y (logiciel R)

Echantillon	M	$W_{obs}$	$W_{0,95}$	p-value
Xcorrigé	4,886	21	5	0.9102
Y	5,179	19	8	0.4316

#### 2.6.2.2.2. Conformité des teneurs des comprimés entiers à la teneur cible

Les mêmes tests de Student et de Wilcoxon sont reproduits avec  $\mu = 5$  mg (teneur cible).

##### 2.6.2.2.2.1. Test t de Student à un échantillon

Tableau XXIX : test t de Student à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons Xcorrigé et Y (logiciel R)

Echantillon	$\mu$	$t_{obs}$	$t_{critique}$	p-value
Xcorrigé	5	-1.3723	2.306	0.2072
Y	5	-69.892	2.262	$1.27 \times 10^{-13}$

##### 2.6.2.2.2.2. Test de Wilcoxon

Tableau XXX : test de Wilcoxon appliqué aux teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons Xcorrigé et Y

Echantillon	$\mu$	$W_{obs}$	$W_{0,95}$	p-value
Xcorrigé	5	12	5	0.25
Y	5	54	8	0.003906



### 2.6.2.3. Tests de conformité des teneurs des demi-comprimés

Comme pour les teneurs des comprimés entiers, celles des demi-comprimés seront testées et comparées à la valeur cible de la teneur en PA qui est de 2,5 mg ainsi qu'à la valeur moyenne des teneurs mesurées pour les demi-comprimés de chaque générique.

#### 2.6.2.3.1. Uniformité des teneurs des demi-comprimés à la teneur moyenne dosée

##### 2.6.2.3.1.1. Test t de Student à un échantillon

Le test t de Student est appliqué aux teneurs des demi-comprimés appartenant aux échantillons XG, YG et ZD avec les paramètres suivants :

- n = 10 ;
- 9 degrés de liberté ;
- Risque d'erreur  $\alpha=0,95$  ;
- Moyenne théorique  $\mu$  = teneur moyenne des demi-comprimés dosés.

Tableau XXXI : test de Student à un échantillon appliqué aux teneurs des échantillons de demi-comprimés XG, YG et ZD.

Echantillon	$\mu$	$t_{obs}$	$t_{critique}$	p-value
XG	2.494	-0.008366	2.262	0.9935
YG	2.693	0.0089405	2.262	0.9931
ZD	2.168	0.20537	2.262	0.8419

##### 2.6.2.3.1.2. Test de Wilcoxon

Tableau XXXII : test de Wilcoxon à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des demi-comprimés appartenant aux échantillons XG, YG et ZD avec la valeur  $\mu$ = moyenne des teneurs des demi-comprimés dosés

Echantillon	$\mu$	$W_{obs}$	$W_{critique}$	p-value
XG	2.494	26	8	0.9188
YG	2.693	25.5	8	0.8784
ZD	2.168	31	8	0.7695

#### 2.6.2.3.2. Uniformité des teneurs des demi-comprimés à la teneur cible

Les mêmes tests de Student et de Wilcoxon sont effectués à nouveau avec tous les paramètres inchangés sauf la valeur théorique de référence qui est, cette fois-ci, la teneur cible qui correspond à 2,5mg.

##### 2.6.2.3.2.1. Test t de Student à un échantillon

Tableau XXXIII : test t de Student appliqué aux teneurs en PA des demi-comprimés des échantillons XG, YG et ZD avec la valeur  $\mu=2.5$

Echantillon	$\mu$	$t_{obs}$	$t_{critique}$	p-value
XG	2,5	-0.17569	2.262	0.8644
YG	2,5	2.474	2.262	0.03534
ZD	2,5	-3.8054	2.262	0.004183



### 2.6.2.3.2.2. Test de Wilcoxon

Tableau XXXIV : test de Wilcoxon à un échantillon appliqué aux teneurs en PA des échantillons XG, YG et ZD avec  $\mu=2.5$

Echantillon	$\mu$	$W_{obs}$	$W_{critique}$	p-value
XG	2,5	24	8	0.7596
YG	2,5	47	8	0.04883
ZD	2,5	1	8	0.003906

### 3. Recherche de corrélation entre les variations de masse et celles des teneurs en principe actif

De l'étude des variations des masses et des teneurs en principe actif des comprimés entiers et des demi-comprimés des trois génériques, des tendances évidentes ont été mises à jour mais il est intéressant de mettre en rapport ces deux grandeurs qui caractérisent chaque unité étudiée afin de chercher un lien logique, de corrélation et même de causalité, entre les variations des masses des comprimés et les variations de leurs teneurs en principe actif.

#### 3.1. Données

##### 3.1.1. Comprimés entiers

Les teneurs en PA des comprimés entiers du générique Z n'étant pas dosées, la recherche de corrélation ne prendra pas en compte cet échantillon manquant.

Tableau XXXV : masses et teneurs en PA des comprimés entiers des génériques X et Y

Générique X			Générique Y		
Comprimé	Masse	Teneur	Comprimé	Masse	Teneur
X1	173.28	5.292	Y1	106.34	5.1778448
X2	174.77	4.612	Y2	106.48	5.0835477
X3	173.08	4.491	Y3	107.38	5.19812711
X4	173.36	4.805	Y4	105.65	5.26256528
X5	175.89	9.582	Y5	104.66	5.03643235
X6	171.74	5.011	Y6	104.7	5.10577546
X7	171.52	4.900	Y7	106.36	5.67506512
X8	177.13	4.861	Y8	106.04	4.97553196
X	176.77	5.276	Y9	105.54	5.17701705
X10	175.49	4.553	Y10	106.65	5.09834029



### 3.1.2. Demi-comprimés

Tableau XXXVI : masses et teneurs en principe actif des demi-comprimés des échantillons X G, YG et ZD

Générique X			Générique Y			Générique Z		
DC	M	T	DC	M	T	DC	M	T
XG11	89,53	2.513	YG11	54,36	2.798	ZD11	90,02	2.36
XG12	81,82	2.407	YG12	48,61	2.721	ZD12	95,55	2.263
XG13	79,82	2.366	YG13	51,42	2.459	ZD13	93,9	2.039
XG14	86,4	2.408	YG14	52,49	3.091	ZD14	105,32	2.125
XG15	82,34	2.632	YG15	48,08	2.527	ZD15	88,57	2.283
XG16	82,54	2.698	YG16	51,61	2.519	ZD16	88,9	2.342
XG17	81,99	2.427	YG17	50,76	2.765	ZD17	114,14	1.808
XG18	81,56	2.383	YG18	49,74	2.38	ZD18	85,88	2.524
XG19	84,45	2.533	YG19	53,66	3.085	ZD19	116,39	1.713
XG20	89,33	2.566	YG20	55,49	2.586	ZD20	83,74	2.387

(DC : demi-comprimé, M : masse (mg), T : teneur en PA)

### 3.2. Diagrammes de corrélation

Les diagrammes de corrélation pour les paires de variables « masse-teneur en PA » sont tracés sur Excel avec, en abscisses, les masses des unités dosées et en coordonnées, les teneurs en principe actif de celles-ci.

#### 3.2.1. Comprimés entiers

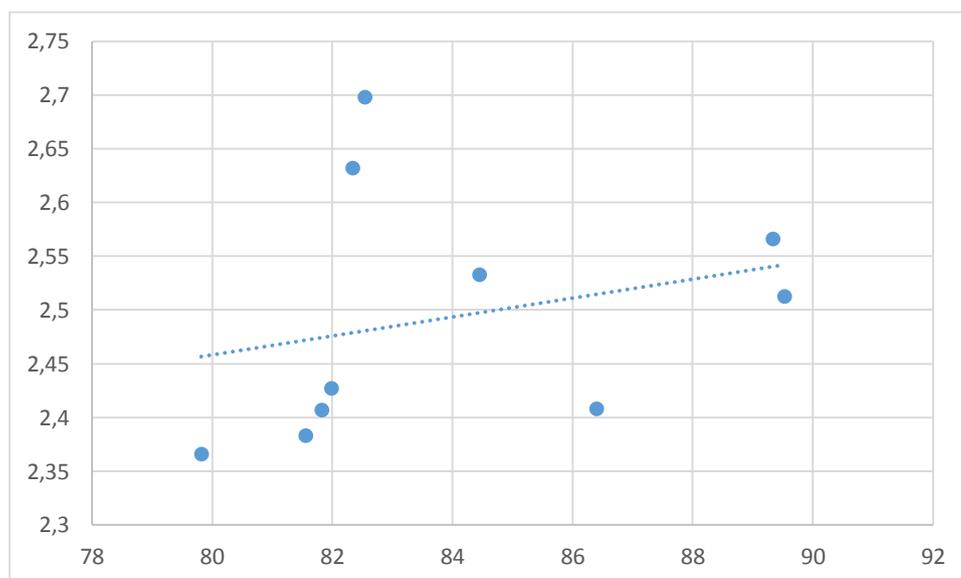


Figure 34 : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon X corrigé

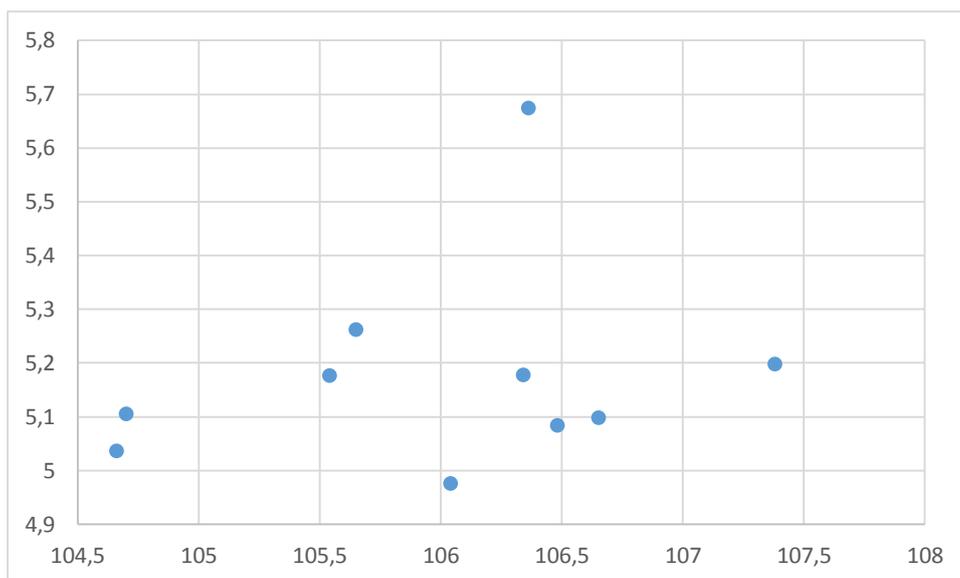


Figure 35 : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon Y

### 3.2.2. Demi-comprimés

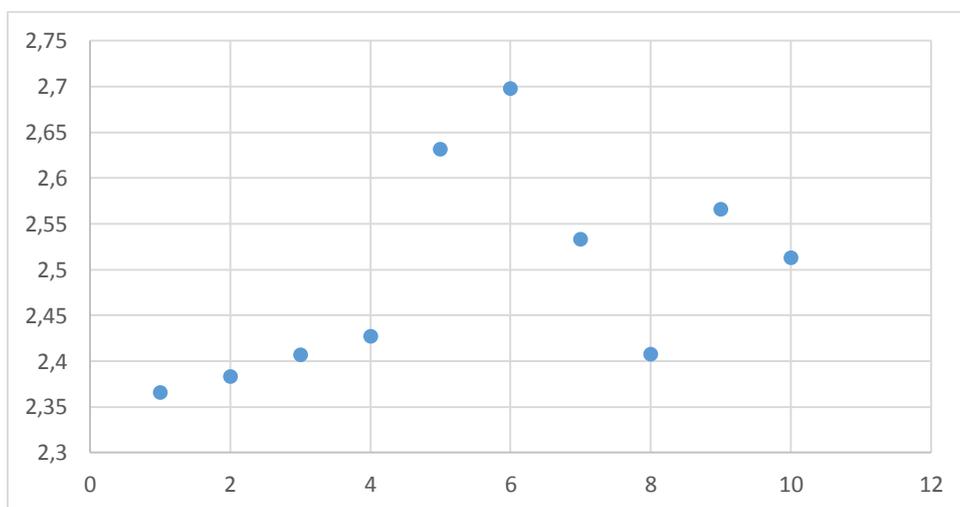


Figure 36 : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon XG

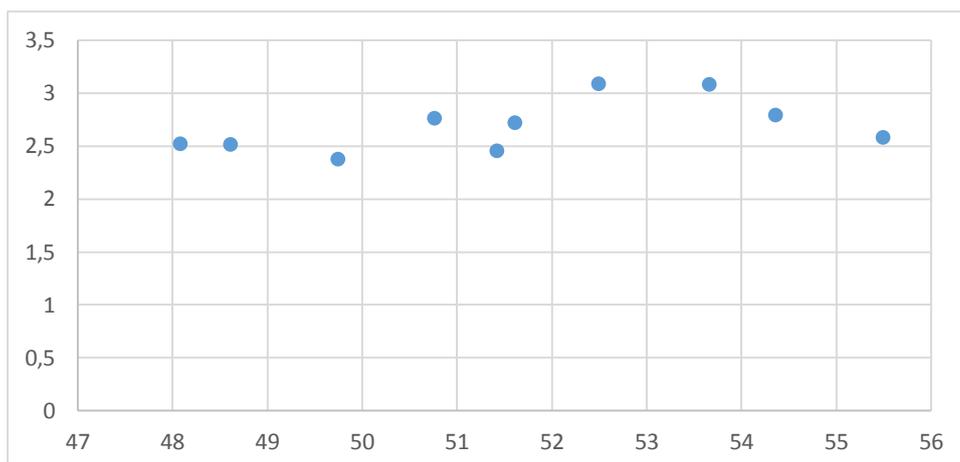


Figure 37 : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon Xcorrecté

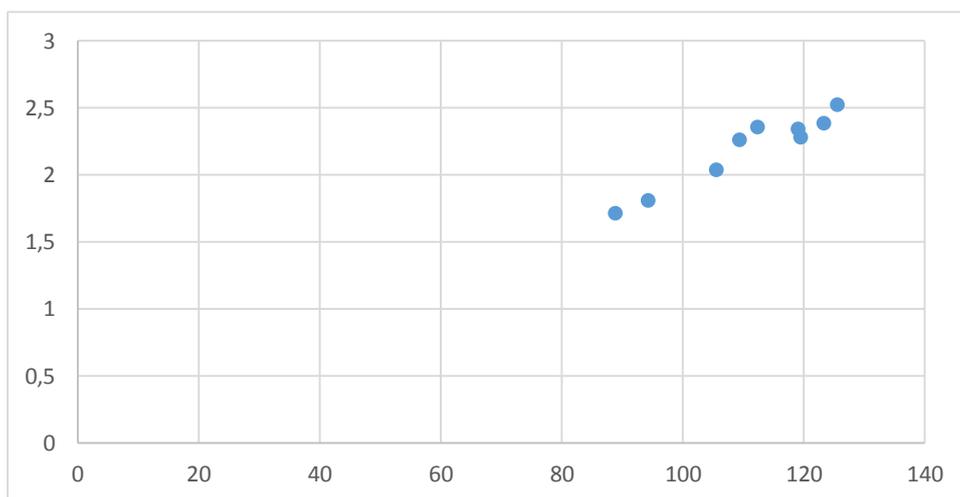


Figure 38 : diagramme de corrélation masse-teneur pour l'échantillon ZD

### 3.3. Coefficients de corrélation

Pour calculer le coefficient de corrélation entre les masses et les teneurs des comprimés et demi-comprimés, il est possible d'utiliser le coefficient de Pearson qui est réservé aux distributions normales ou le coefficient de Kendall qui peut être utilisé pour les échantillons qui ne suivent pas une distribution normale.

#### 3.3.1. Coefficient de Pearson

##### 3.3.1.1. Comprimés entiers

Le coefficient de Pearson est calculé avec le logiciel R. L'échantillon X, le comprimé ayant eu une valeur aberrante pour la masse n'a pas été pris en compte.



Tableau XXXVII : coefficients de corrélation entre les masses et les teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons X et Y

Echantillon	t	p-value	r
X (masses, teneurs)	0.068342	0.9474	0.2582237
Y (masses, teneurs)	0.69551	0.5064	0.2387863

### 3.3.1.2. Demi-comprimés

Tableau XXXVIII : coefficients de corrélation entre les masses et les teneurs en PA des demi-comprimés des échantillons XG, YG et ZD

Echantillon	t	p-value	r
XG	1.1055	0.3011	0.3640438
YG	1.1874	0.2691	0.3870757
ZD	9.1033	$1.704 \times 10^{-5}$	0.9549674

### 3.3.2. Coefficient de corrélation de Kendall

#### 3.3.2.1. Comprimés entiers

Le coefficient de Kendall est calculé avec le logiciel R. L'échantillon X, le comprimé ayant eu une valeur aberrante pour la masse n'a pas été pris en compte.

Tableau XXXIX : coefficient de corrélation de Kendall pour les masses et les teneurs en PA des échantillons X et Y.

Echantillon	t	p-value	r
X (masses, teneurs)	17	0.9195	-0.05555556
Y (masses, teneurs)	28	0.3807	0.2444444

#### 3.3.2.2. Demi-comprimés

Tableau XL : coefficient de corrélation de Kendall pour les masses et les teneurs en PA des échantillons XG, YG et ZD.

Echantillon	t	p-value	r
XG	1.6164	0.106	0.4045199
YG	29	0.2912	0.2888889
ZD	41	0.0003577	0.8222222

## **CHAPITRE III**

# **DISCUSSION**



## 1. Etude de l'uniformité de la masse

### 1.1. Les pertes de masse

L'expression des pertes de masse après la division des comprimés entiers permet de mettre en rapport les trois génériques quant à ce paramètre.

Le générique Y est celui qui subit le moins de pertes de masse lors de la division de comprimés avec un pourcentage moyen de 0,044% avec une valeur minimale de 0% et une valeur maximale de 0,234%. Lors de la division des comprimés du générique Y, aucune perte de masse n'a été observée avec 5 comprimés.

Le générique X a subi plus de pertes de masse lors de la division des comprimés avec une moyenne de 0,115%, une perte minimale de 0,06 % et une perte maximale de 0,447 %.

Le générique Z est celui qui a subi le plus de pertes de masse lors de la division de ses comprimés avec une moyenne de 0,229% et une perte maximale de 0,963%.

Les diagrammes en boîte pour la distribution des pourcentages de perte de masse des trois génériques apportent les enseignements suivants :

- Générique X : la médiane ( $\approx 0,1$ ) est au centre de la boîte, ce qui implique une distribution approximativement symétrique de la variable. Les moustaches sont relativement courtes, ce qui indique une faible variabilité des pertes de masse pour le générique X. Le générique X subit des pertes de masse modérées et peu dispersées.

- Générique Y : la médiane ( $\approx 0,025$ ) est décalée vers le bas de la boîte, ce qui dénote une asymétrie de la distribution des pourcentages de perte de masse. La moustache supérieure est plus étendue que l'inférieure, ce qui dénote une plus grande variabilité des pourcentages avec une tendance à l'asymétrie positive (valeurs élevées). Le générique Y subit des pertes de masse faibles et plus dispersées vers les valeurs supérieures à la médiane.

- Générique Z : la distribution de la variable est symétrique par rapport à la médiane ( $\approx 0,2$ ) et les écarts inter-quantiles sont sensiblement égaux tout comme la longueur des moustaches qui est approximativement égale à 0,2 pour les deux moustaches. Le générique Z subit des pertes de masses plus homogènes mais plus importantes et plus dispersées que pour les génériques X et Y.



## 1.2. Tests de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la masse

### 1.2.1. Uniformité de masse des comprimés entiers

Sur les 20 comprimés entiers des trois génériques pesés, seul un comprimé du générique X est en dehors de l'intervalle de tolérance de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne et aucun comprimé n'est en dehors de l'intervalle de tolérance de  $\pm 15\%$ .

Les trois génériques sont conformes au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse.

### 1.2.2. Uniformité de masse des demi-comprimés

Pour les génériques X et Y, tous les demi-comprimés ont des masses comprises dans l'intervalle d'acceptabilité de  $\pm 15\%$  de la masse moyenne des comprimés entiers (tableau X, ligne 1 et 2).

Pour le générique Z, 8 comprimés ont des masses qui sont en dehors de l'intervalle d'acceptabilité de  $\pm 15\%$  et un a une masse qui est en dehors de  $\pm 25\%$  (tableau X, ligne 3).

Les génériques X et Y sont conformes au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables alors que le générique Z n'est pas conforme au test.

## 1.3. Etude statistique de la variation des masses des comprimés entiers et des demi-comprimés

### 1.3.1. Mesures de dispersion

Lors du calcul de l'écart type, du coefficient de variation et du coefficient de variation relatif (RSD) pour les comprimés entiers (tableau XI), il s'est avéré que les comprimés entiers des génériques X et Z ont des écarts types, des coefficients de variation et des RSD proches alors que les valeurs pour les masses des comprimés entiers du générique Y sont clairement plus élevées.

Les mêmes calculs pour les demi-comprimés des séries D des trois génériques ont donné des résultats contradictoires puisque les RSD des génériques X et Y sont respectivement de 4,7% et 4,1% alors que le RSD des masses des demi-comprimés de la série D du générique Z est de 11%.

Le RSD de 11% ( $>7,8\%$ ) enregistré pour les masses des demi-comprimés de l'échantillon ZD fait que cet échantillon n'est pas conforme au test de l'uniformité de masse des comprimés enrobés et non enrobés de l'USP.



Seul le générique Y a un RSD des masses de ses demi-comprimés proche de celui de ses comprimés entiers alors que les génériques X et Z ont vu leur RSD augmenter de façon importante, ce qui dénote déjà de différences dans la qualité de la sécabilité des trois génériques.

Ces tendances sont confirmées par les diagrammes en boîtes pour les dispersions des masses des comprimés entiers et des demi-comprimés des trois génériques (Fig 8,11,14) où on constate une distribution plutôt symétrique et régulière des masses des comprimés entiers alors que pour les demi-comprimés, les diagrammes en boîtes (Fig 6,7,9,10,12,13) reflètent une distribution asymétrique et plus dispersée.

### 1.3.2. Tests d'hypothèses

#### 1.3.2.1. Etude de la normalité des distributions

Le test de normalité de Shapiro-Wilk appliqué aux échantillons de demi-comprimés des trois génériques a indiqué que sur les six échantillons, seulement deux n'ont pas de distribution normale : XD et ZG.

Les diagrammes quartile-quantile (Figs 15-20) quant à eux démontrent une normalité douteuse pour tous les échantillons.

Au vu de ces résultats, l'application du seul test de Student peut mener à des résultats erronés. Le test de Wilcoxon a donc été appliqué en plus du test t de Student.

#### 1.3.2.2. Tests d'hypothèses pour la conformité des masses des demi-comprimés à la masse cible

Le test t de Student pour un échantillon permet de vérifier la conformité des moyennes observées (moyenne des masses des demi-comprimés) à une norme qui est la masse cible correspondant à la moitié de la moyenne des comprimés entiers.

Après comparaison de la valeur de la statistique t calculée à la valeur de t lue dans la table de Student pour 29 degrés de liberté et pour  $\alpha=5/2$  (test bilatéral), il s'est avéré que sur les six échantillons, seuls les échantillons YD et YG ont des  $t_{obs}$  inférieurs à la valeur de t lue dans la table. Les échantillons YD et YG ont donc des moyennes de masse qui ne présentent pas de différence significative avec la masse cible (acceptation de l'hypothèse nulle  $\mu=\mu_0$ ).

Les échantillons XD, XG, ZD et ZG ont des valeurs  $t_{obs}$  supérieures à la valeur t lue dans la table de Student (rejet de l'hypothèse nulle). Ces échantillons présentent donc des moyennes de masse qui présentent des différences significatives de la moyenne théorique.



Pour le test de Wilcoxon, la règle de décision implique non pas la valeur  $V$  calculée mais la  $p$ -value qui doit être supérieure au risque d'erreur  $\alpha$  (0.05).

En suivant cette règle de décision, le test de Wilcoxon donne des résultats identiques au test de Student avec les échantillons YD et YG qui ont des  $p$ -values supérieures à 0,05.

Cette similarité des résultats des tests de Student et de Wilcoxon permet d'évacuer le problème de la normalité douteuse des distributions des six échantillons de demi-comprimés.

### 1.3.2.3. Tests d'hypothèses pour l'étude de la symétrie de la division des comprimés

Les deux tests d'hypothèse de Student et U pour deux échantillons indépendants ont été appliqués aux paires d'échantillons (XD, XG), (YD, YG) et (ZD, ZG) afin de déterminer s'il y a une différence significative entre les masses moyennes des échantillons D et G de chaque générique ou en d'autres termes, à étudier l'homogénéité de la répartition des masses entre les deux moitiés de chaque comprimé.

Le test  $t$  de Student pour deux échantillons indépendants a donné pour les couples d'échantillons (XD, XG) et (ZD, ZG) des  $t_{obs}$  dont les valeurs sont respectivement de 3.1755, et 3.1692 qui sont toutes les deux supérieures à la valeur absolue de la valeur du  $t_{critique}$  lue dans la table de Student et qui est égale à 2,045 pour 29 degrés de liberté et  $\alpha=0,95/2$  (test bilatéral).

L'hypothèse nulle  $\mu=\mu_0$  est alors rejetée pour les deux paires d'échantillons issus des génériques X et Z, ils ont une répartition non asymétrique de leur masse lors de leur division.

Pour la paire d'échantillons (YD, YG), la valeur de  $t_{obs}$  est de 0.70682, ce qui est inférieur à la valeur de  $t_{critique}$  lue dans la table de Student, ce qui permet d'accepter l'hypothèse nulle : la répartition de la masse entre les deux demi-comprimés est identique pour le générique Y.

Le test de Mann-Whitney-Wilcoxon (test U) pour deux échantillons indépendants a été appliqué aux paires d'échantillons (XD, XG) et (ZD, ZG) avec le logiciel de statistiques R qui a donné des  $p$ -values qui sont respectivement de 0.00367 et 0.0026 ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle pour ces deux génériques et conclure qu'il existe des différences de masse significatives entre les séries D et G de demi-comprimés issus de ces deux génériques.

Pour le générique Y, la  $p$ -value est égale à 0.4964, ce qui permet d'accepter l'hypothèse nulle et de conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre les masses des demi-comprimés D et celles des demi-comprimés G.

Le test U pour deux échantillons indépendants confirme les résultats du test  $t$  de Student pour échantillons indépendants.



#### 1.4. Récapitulatif des résultats de l'étude des variations des masses des comprimés entiers et des demi-comprimés

De l'étude des variations des masses des comprimés entiers et des demi-comprimés, les tendances les plus importants à retenir sont :

- Les trois génériques sont conformes aux tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse des comprimés (entiers).
- Les génériques X et Y sont conformes au test de l'USP pour l'uniformité de masse des comprimés enrobés et non enrobés alors que le générique Z n'est pas conforme à ce test.
- Le générique Y est celui qui subit le moins de pertes de masse lors de la division des comprimés entiers, suivi du générique X qui a des pertes de masse modérées alors que le générique Z a des pertes de masse plus importantes.
- Les génériques X et Y sont conformes au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse des comprimés sécables alors que le générique Z n'est pas conforme à ce test.
- Les tests de dispersion indiquent que l'uniformité de masse des comprimés entiers n'est pas forcément conservée par les demi-comprimés produits de la division de ces comprimés entiers et seul l'échantillon Y fait exception.
- Les demi-comprimés issus de l'échantillon Z ne sont pas conformes au test de l'USP pour la conformité de masse des échantillons enrobés et non-enrobés.
- Les tests d'hypothèses à un échantillon indiquent que seul le générique Y a une moyenne des masses des demi-comprimés conforme à la masse cible alors que les génériques Y et Z produisent des demi-comprimés qui s'éloignent significativement de la masse cible.
- Les tests d'hypothèse à un échantillon appliqués aux demi-comprimés sont plus stricts et plus exhaustifs que les tests des pharmacopées européenne et américaine.
- Les tests d'hypothèses pour deux échantillons indépendants montrent que seul le générique Y produit des demi-comprimés sur lesquels la masse est répartie de façon symétrique alors que la répartition de la masse des comprimés sur les deux moitiés est significativement asymétrique pour les génériques X et Z.
- En incluant tous les paramètres étudiés, le générique Y montre la meilleure sécabilité pour ce qui est de l'uniformité de la masse.

## 2. Etude des variations des teneurs en principe actif

Les dosages effectués par HPLC ont donné des pics exploitables et les teneurs obtenues sont acceptables.

### 2.1. Tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur en principe actif

#### 2.1.1. Uniformité de teneur des comprimés entiers

Les teneurs en PA ont été dosées par HPLC sur dix comprimés de chacun des deux génériques X et Y. Le générique Z étant en rupture de stock chez toutes les pharmacies, il a été impossible de s'en procurer.



Lors du test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur, le générique X a produit deux comprimés dont les teneurs en PA s'éloignent de la teneur moyenne des dix comprimés de plus de 15% dont un comprimé a une teneur qui s'éloigne de la teneur moyenne de plus de 25%. Le générique X n'est donc pas conforme au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneurs.

Le générique Y n'a produit aucun comprimé avec une teneur s'éloignant de plus de 15% de la teneur moyenne. Ce générique est donc conforme au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur en principe actif.

### **2.1.2. Uniformité de teneur des comprimés entiers**

Le test de la Pharmacopée Européenne a été réalisé sur trois séries de dix demi-comprimés, chacune issue d'un des trois génériques.

L'échantillon XG n'a produit aucun demi-comprimé dont la teneur s'éloigne de plus de 15% de la teneur moyenne. Il est donc conforme au test.

L'échantillon YG a produit deux comprimés dont la teneur en PA s'éloigne de plus de 15% de la teneur moyenne, il n'est donc pas conforme au test.

L'échantillon ZD a produit trois demi-comprimés dont les teneurs s'éloignent de plus de 15% de la teneur moyenne, dont deux demi-comprimés s'éloignent de plus de 25% de la teneur moyenne. L'échantillon ZD n'est donc pas conforme au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur.

Le même test a été appliqué en prenant comme valeur référence non pas la teneur moyenne des dix demi-comprimés de chaque échantillon mais la teneur cible qui équivaut à 2,5 mg.

Les résultats de ce test sont identiques au test précédent.

## **2.2. Etude statistique des variations des teneurs en principe actif**

### **2.2.1. Mesures de dispersion**

Les mesures de dispersion apportent des renseignements supérieurs sur les tendances qu'ont les teneurs en PA des comprimés entiers et des demi-comprimés.

Pour les comprimés entiers, le RSD du générique Y qui est égale à 3,7 est plus bas que celui du générique X qui est égal à 5,9.



Pour les demi-comprimés, l'échantillon XG a un RSD de 4,548%, l'échantillon YG a un RSD de 9,193 et l'échantillon ZD a un RSD de 11,978.

Les RSD des teneurs des demi-comprimés suivent les mêmes tendances que ceux des masses des mêmes demi-comprimés.

L'échantillon ZD a un RSD supérieur à 10%, ce qui implique qu'il ne serait pas conforme au test de l'USP pour l'uniformité de teneur des comprimés s'il était appliqué.

Les diagrammes en boîte (ou boîtes à moustaches) nous renseignent sur la dispersion des valeurs des teneurs en PA des comprimés entiers et des demi-comprimés autour de leurs médianes.

Pour les comprimés entiers, la boîte à moustaches de l'échantillon X laisse entrevoir une concentration des teneurs autour de la médiane, de façon symétrique mais avec une médiane très basse.

Après correction de la distribution par élimination de la valeur aberrante, le diagramme en boîte de l'échantillon X corrigé paraît plus symétrique et moins dispersé même si une tendance à l'étalement vers les valeurs élevées persiste mais elle n'est plus aussi importante qu'avant la correction.

Pour l'échantillon Y, une tendance claire à la concentration des teneurs autour de valeurs basses est décelée grâce au diagramme en boîte. Pour cet échantillon, il y a plus de valeurs inférieures à la moyenne que de valeurs supérieures.

Les mêmes observations sont faites pour l'échantillon XG de demi-comprimés mais cette tendance à la concentration autour des valeurs basses est plus atténuée.

Le diagramme en boîte de l'échantillon ZD affiche des tendances contraires avec une nette concentration des teneurs autour des valeurs élevées et avec un plus grand nombre de valeurs supérieures à la moyenne.

Seul l'échantillon YG présente une relative asymétrie avec un léger étalement des teneurs vers les valeurs supérieures.

Les diagrammes en boîte de tous les échantillons renseignent déjà sur la normalité douteuse des distributions de la variable teneur en PA sur tous les échantillons.



### 2.2.2. Tests d'hypothèses

Les tests de la Pharmacopée Européenne ne sont pas suffisants pour juger de la qualité de la sécabilité d'un médicament et les tests d'hypothèses apportent des informations supplémentaires utiles.

#### 2.2.2.1. Etude de la normalité des distributions

L'étude de la normalité de la distribution de la variable teneur en PA au sein des échantillons de comprimés entiers et de demi-comprimés montre clairement qu'il n'est pas possible de trancher avec certitude pour une distribution normale ou non-normale.

Les tests d'hypothèses, ainsi que les tests de corrélation utilisés sont aussi bien les tests paramétriques que les tests non paramétriques.

#### 2.2.2.2. Tests d'hypothèses pour l'étude de l'uniformité des teneurs en principe actif des comprimés entiers

Le test t de Student à un échantillon et le test de Wilcoxon appliqués aux teneurs en PA des comprimés entiers des échantillons Xcorrigé et Y montrent que pour chacun des deux échantillons, il n'y a pas de différence significative entre leurs teneurs et leurs teneurs moyennes respectives.

Les mêmes tests appliqués aux mêmes échantillons mais en paramétrant une valeur de  $\mu$  égale à la teneur cible pour un comprimé entier (ou teneur affichée) qui est de 5 mg, les résultats changent.

Pour le générique Y, le  $t_{\text{obs}}$  est largement supérieure au  $t_{\text{critique}}$  lu dans la table de Student, ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle et de conclure qu'il y a une différence significative entre les teneurs en PA des comprimés entiers de l'échantillon Y et la teneur cible.

Pour le générique Xcorrigé, le  $t_{\text{obs}}$  est inférieur au  $t_{\text{critique}}$  lu dans la table de Student, il est donc possible d'accepter l'hypothèse nulle et de conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre les teneurs en PA des comprimés de l'échantillon Xcorrigé et la teneur cible de 5 mg.

Le test de Wilcoxon appliqué aux mêmes échantillons et avec une valeur de  $\mu$  égale à 5 mg confirme les résultats du test de Student.



### 2.2.2.3. Tests d'hypothèses pour l'uniformité des teneurs en principe actif demi-comprimés

Le test t de Student à un échantillon et le test de Wilcoxon ont été appliqués aux échantillons de demi-comprimés une première fois en prenant  $\mu$  = la teneur moyenne des demi-comprimés dosés et une seconde fois en prenant  $\mu$  = la teneur cible qui équivaut à 2,5 mg.

Pour la première série de tests ( $\mu$  = la teneur moyenne), tous les échantillons ont des  $t_{\text{obs}}$  inférieurs au  $t_{\text{critique}}$  lu dans la table de Student, ce qui permet d'accepter l'hypothèse nulle et de conclure que les teneurs en PA des demi-comprimés de ces trois génériques ne sont pas significativement différentes de la teneur moyenne.

Le test de Wilcoxon appliqué de la même façon et avec la même valeur pour  $\mu$ , confirme ces résultats.

Pour la seconde série de tests ( $\mu$  = 2,5 mg), le test de Student donne, pour les échantillons XG et YG des valeurs de  $t_{\text{obs}}$  supérieures à celle du  $t_{\text{critique}}$ . L'hypothèse nulle est donc acceptée et il n'y a une différence significative entre les teneurs en PA de ces demi-comprimés et la teneur cible de 2,5 mg.

Seul l'échantillon ZD a une valeur de  $t_{\text{obs}}$  supérieure à celle du  $t_{\text{critique}}$ . L'hypothèse nulle est donc rejetée et il y a une différence significative entre les teneurs des demi-comprimés de l'échantillon ZD et la teneur cible de 2,5 mg.

Le test de Wilcoxon appliqué dans les mêmes conditions et aux mêmes échantillons et avec la même valeur pour  $\mu$  confirme ces résultats.

### 2.2.3. Récapitulatif de l'étude des variations des teneurs en principe actif

- Les comprimés entiers du générique X ne sont pas conformes au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur alors que le générique Y est conforme à ce test.
- Les demi-comprimés des génériques Y et Z ne sont pas conformes au test de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de teneur et seul le générique X est conforme. Ces résultats mis en rapport avec les résultats du test pour les comprimés entiers montrent que la conformité des teneurs des demi-comprimés n'est pas forcément liée à celle des teneurs des comprimés entiers.
- Le calcul des RSD des échantillons de comprimés montre que le générique Y produit plus de valeurs extrêmes que le générique X, ce qui dénote une plus forte concentration autour de la médiane des teneurs du générique X.



- Le calcul du RSD des échantillons de demi-comprimés montre que le générique Z est celui qui montre le plus de variabilité dans les teneurs des demi-comprimés qu'il produit par division alors que les génériques X et Y ont des variations plutôt modérées.
- Les mesures de dispersion montrent une tendance générale de concentration au tour des valeurs inférieures des teneurs en PA, sauf pour l'échantillon YG qui a une distribution plutôt symétrique et le générique ZD qui montre un étalement des valeurs des teneurs vers les valeurs supérieures.
- Les tests d'hypothèses effectués sur les comprimés entiers ont confirmé les résultats du test de la Pharmacopée Européenne lorsqu'il s'agit de comparer les teneurs des comprimés entiers à la teneur moyenne dosée. Mais lorsque ces teneurs sont comparées à la teneur cible ou teneur affichée (5mg), les tests deviennent exigeants et plus précis puisque pour le générique Y, il y a une différence significative entre ses teneurs en PA et la teneur cible.
- Pour ce qui est des demi-comprimés, les tests d'hypothèses montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les teneurs en PA des demi-comprimés des trois génériques et la teneur moyenne. Mais les mêmes tests appliqués avec une valeur de référence égale à 2,5 mg (teneur cible), décelent une différence significative entre les teneurs des demi-comprimés des échantillons X et Y et la teneur cible alors que cette différence n'est pas décelée entre les teneurs des demi-comprimés du générique Z.
- Il est noter que les demi-comprimés du générique Y ont des teneurs moins éloignées de la teneur cible que celles du générique X (p-value générique Y =0,03534 avec le test de Student et de 0,048 avec le test de Wilcoxon, ce qui est une valeur très proche de la valeur seuil de positivité du test).
- Pour tous les tests effectués, les tests paramétriques et non-paramétriques ont à chaque fois donnée les mêmes conclusions, ce qui permet d'évacuer définitivement la question de la normalité ou de non-normalité des distributions de la variable teneur en PA au sein des échantillons étudiés.

### 3. Etude de la corrélation masse-teneur

#### 3.1. Diagrammes de corrélation

Les diagrammes de corrélation sont la première étape de la recherche d'une corrélation entre les teneurs en principe actif et les masses des comprimés entiers et des demi-comprimés.

Tous les diagrammes de corrélation tracés indiquent une absence de corrélation ou, à la rigueur, la présence d'une faible corrélation.

Seul l'échantillon ZD fait exception car une corrélation linéaire positive peut y être clairement décelée.

#### 3.2. Coefficients de corrélation



Les coefficients de corrélations représentent une méthode plus précise et plus rigoureuse pour la recherche de corrélations.

Les échantillons étudiés n'ayant pas une franche distribution normale, deux coefficients de corrélation ont été calculés, un coefficient de corrélation paramétrique qui est le coefficient de Pearson et un coefficient de corrélation non-paramétrique qui est le coefficient de Kendall.

### 3.2.1. Coefficient de corrélation pour les comprimés entiers

Pour les comprimés entiers, les coefficients de corrélation de Pearson et de Kendall ont donné les mêmes résultats. Les coefficients calculés sont très proches de 0 et les p-values sont très élevées et proches de 1. Ceci ne permet pas d'affirmer qu'il existe une corrélation entre les masses des comprimés entiers des génériques X et Y avec leurs teneurs en PA.

### 3.2.2. Coefficients de corrélation pour les demi-comprimés

Pour les demi-comprimés des génériques X, Y et Z, le calcul des coefficients de corrélation de Pearson et de Kendall ont donné des résultats sensiblement proches.

Les génériques X et Y ont des coefficients de corrélation de Pearson proches et qui sont respectivement de 0.3640438 et 0.3870757 avec des p-values proches elles aussi et qui sont respectivement de 0.3011 0.2691. Ces résultats ne permettent pas de conclure qu'il y a une corrélation entre les teneurs en principe actif et les masses de ces demi-comprimés.

Pour le générique Z, le coefficient de Pearson est proche de 1 (0.9549674) et la p-value est très basse ( $1.704 \times 10^{-5}$ ), ce qui permet de conclure qu'il existe une forte corrélation entre les teneurs en PA et les masses des demi-comprimés de ce générique.

Les coefficients de Kendall calculés pour les mêmes échantillons reflètent les mêmes résultats et permettent de tirer les mêmes conclusions.

La corrélation entre les masses et les teneurs en PA décelée sur le diagramme de corrélation du générique Z est donc confirmée par les coefficients de corrélation de Kendall et de Pearson.



Le coefficient de corrélation est positif, ce qui permet de préciser le type de corrélation qui existe : une corrélation positive, ce qui permet de supposer un lien de causalité entre les masses des demi-comprimés du générique Z et leurs teneurs en principe actif.

### 3.3. Récapitulatif de l'étude de corrélation

Les diagrammes de corrélation et les coefficients de corrélation calculés donnent des résultats concordants et parmi tous les échantillons étudiés, seuls les demi-comprimés du générique Z (ZD) présentent une corrélation entre leur masse et leurs teneurs en principe actif et cette corrélation est positive.

La présence de variations marquées des masses des demi-comprimés des trois génériques et l'absence de corrélation entre les variations de masse et de teneur en principe actif sont des indices sur l'existence d'autres causes de variations des teneurs.

Ces causes peuvent être des dysfonctionnements lors de la fabrication des comprimés, notamment les étapes d'homogénéisation des composants du comprimé.

La corrélation forte qui existe entre les deux paramètres (masse et teneur) chez le générique Z et son absence chez les génériques X et Y peuvent avoir deux explications possibles :

La première explication pourrait être une mauvaise homogénéisation de la poudre lors de la fabrication des comprimés, ce qui a entraîné une distribution inégale du PA dans la totalité du volume de chaque comprimé.

La seconde explication serait d'envisager que la corrélation masse-teneur est une constante chez tous les génériques mais qu'elle ne peut être décelée qu'à partir d'un certain seuil de variations de masse. Ce seuil qui aurait alors été atteint par les demi-comprimés du générique Z qui a les plus grandes variations de masse alors que les génériques X et Y ont produit des demi-comprimés qui ont des variations de masse concrètes mais qui sont en-deçà du seuil à partir duquel la corrélation peut être détectée.

Cette hypothèse est mise à mal par les diagrammes de corrélations, notamment le diagramme de corrélation masse-teneur des demi-comprimés du générique X (Fig 36) où une corrélation partielle est observée sur les demi-comprimés de teneurs et de masses faibles.



C'est donc la première hypothèse qui est la plus plausible.

**CONCLUSION  
ET  
RECOMMANDATIONS**



La présente étude a permis d'explorer un aspect technique concernant les comprimés peu investigués par les chercheurs et peu pris en compte par les institutions régulatrices de l'industrie pharmaceutique.

Le nombre d'études consacrées à la sécabilité des comprimés est relativement faible et les textes réglementant les aspects techniques de cette pratique largement répandue dans le monde sont eux aussi peu nombreux, à l'image de la Pharmacopée Européenne qui ne comporte désormais plus qu'un seul test spécifique aux comprimés sécables, ou encore, de la Pharmacopée Américaine qui ne compte aucun test spécifique aux comprimés sécables.

Le Bisoprolol Fumarate qui est un médicament largement prescrit dans les établissements hospitaliers et les officines dans le traitement de maladies cardiovasculaires est un médicament souvent soumis à cette pratique de la sécabilité et, dans la plupart des cas, c'est dans un but d'ajustement thérapeutique.

Cette étude a eu pour objectif d'étudier la qualité de la sécabilité de trois génériques de Bisoprolol Fumarate dosés à 5 mg et des variations de masses et de teneurs en principe actif ont été décelées, quantifiées et analysées.

Une grande disparité a été observée pour ce qui est de la sécabilité des trois génériques.

Le générique Y est celui qui a, de façon générale, les meilleures performances, aussi bien du point des variations de masse que des variations des teneurs en principe actif alors que le générique Z est et celui qui connaît les plus fortes variations en masses et en teneurs.

Ces différences dans la qualité de la sécabilité des trois génériques peuvent être expliquées par certains éléments rencontrés dans la littérature et rapportés dans ce mémoire, dans la partie théorique. Parmi ces éléments, les plus déterminants sont sans doute les dimensions des comprimés, leurs formes, le nombre et la qualité de leurs traits de sécabilité ainsi que leur composition en excipients.

Le générique Y qui est le comprimé qui a les plus petites dimensions, est aussi le seul à avoir deux profonds traits de sécabilité situés sur ses deux faces alors que les deux autres génériques sont plus volumineux et n'ont qu'un seul trait de sécabilité. Ces caractéristiques du comprimé du générique Y lui ont donné la meilleure qualité de sécabilité.



Le générique Z est quant à lui celui qui a les plus grandes dimensions ainsi qu'une forme irrégulière. Ceci explique logiquement ses mauvaises performances du point de vue de la sécabilité, notamment pour ce qui est des pertes et des variations de masse après division.

La composition des comprimés en excipients est aussi déterminante puisque le générique Y est le seul à ne pas comporter d'amidon qui a été rapporté dans la littérature comme étant un excipient qui augmente la friabilité des comprimés et nuit donc ainsi à la précision de la division de ceux-ci.

L'étude des variations des teneurs en principe actif a montré que celles-ci ne sont pas forcément dépendantes des variations de masse. Et pour affirmer ceci, deux preuves ont été apportées dans ce mémoire. La première étant les différences des résultats entre les tests de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité des masses et de teneur. Un générique qui est conforme au test de l'uniformité de masse n'est pas forcément conforme au test de l'uniformité de teneur. La seconde preuve est l'absence de corrélation entre les masses et les teneurs en principe actif dans tous les échantillons à l'exception des demi-comprimés du générique Z.

Cette absence de corrélation entre les variations des masses et des teneurs en principe actif est aussi la preuve qu'il existe une autre cause de variations et les futures investigations devront s'orienter vers les étapes de fabrication du comprimé et leurs influences sur l'homogénéité de la répartition du PA dans tout le volume du comprimé.

La sécabilité des comprimés est une pratique importante et qui gardera son importance pendant encore plusieurs décennies, il serait donc opportun, pour les institutions régulatrices de l'industrie pharmaceutique, aussi bien en Europe qu'ailleurs, d'instaurer de nouvelles normes, plus exigeantes et plus strictes quant à la conformité des comprimés sécables.

Des tests de sécabilité prenant en compte les teneurs réellement délivrées par les sous-unités produites par division de comprimés entiers devraient être imposés aux fabricants car cette étude (et d'autres), ont démontré qu'un comprimé qui est conforme au test de l'uniformité de masse n'est pas forcément conforme au test de l'uniformité de teneur.

Pour ce qui est de la fabrication, quelques changements minimes, s'ils sont apportés à la conception des comprimés sécables, pourraient améliorer considérablement leur qualité de sécabilité. Parmi ces modifications il y aurait la systématisation du double trait de sécabilité sur les deux faces du comprimé, l'abandon des formes complexes et irrégulières des comprimés, la



révision des tests d'homogénéisation de la distribution du principe actif dans le volume du comprimé.

Enfin, la sensibilisation des patients et du personnel soignant à la pratique de la sécabilité, leur information sur les bonnes pratiques à adopter lors de la division de comprimés comme le lavage minutieux des mains avant et après la manipulation du comprimé, la consommation immédiate des demi-comprimés déjà divisés, l'encouragement à l'utilisation de coupe-comprimés qui apportent une réelle amélioration dans la qualité de la sécabilité mais qui demeurent néanmoins très peu, voire pas du tout, utilisés en Algérie.



1. Cohen-Solal A, Bouvier E, Bourgoin P. Bêtabloquants et insuffisance cardiaque. scientifiques et médicales Elsevier SAS. Service de cardiologie, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France; 2001.
2. LEOPOLD, G, UNGETHCM, W, PABST J, SIMANE, Z, BUHRING K. Pharmacodynamic profile of bisoprolol, a new f31-selective adrenoceptor antagonist.
3. Traite De Chimie Therapeutique. affect. Vol. Vol.3: Medicaments Du Systeme Cardiovasculaire. ED MEDICALES INTERNATIONALES; 1992.
4. EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 8<sup>ème</sup> edition.
5. NASEEM A, AREEG A, LAI Y. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Bisoprolol Fumarate. 2014;
6. DrugBank, éditeur. Bisoprolol. In: DrugBank [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00612>
7. Calypso M, Bruno P, Carole B, Marc L. Bêtabloquants en réanimation. 2015; Disponible sur: Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France
8. Sophie longpré, Anne-Marie L, Lyne C. traitement pharmacologique de l'HTA.
9. VIDAL - Bisoprolol [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6519/bisoprolol/>
10. Motamed S, Pechère-Bertschi A. HYPERTENSION ARTERIELLE. 2013; Disponible sur: Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences Service de médecine de premier recours
11. OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle [Internet]. WHO. [cité 8 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html>
12. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - angor ou angine de poitrine [Internet]. [cité 4 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/angor/11178>
13. Angine de poitrine et infarctus myocardique. 2012 2011; Disponible sur: Université Médicale Virtuelle Francophone
14. Larousse É. Archive Larousse : Larousse Médical - angiospasm - anidrose [Internet]. [cité 8 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/61>
15. Jondeau G, Geslin P. INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE (IC). Disponible sur: [http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec\\_mv/250a.pdf](http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/250a.pdf)
16. Dictionnaire Vidal 2012-Version électronique (CD-ROM).
17. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Insuffisance cardiaque de l'adulte [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2011. Disponible sur:



[http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio\\_250/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_250/site/html/cours.pdf)

18. Lacroix D. Cardiologie. Elsevier Masson / Collège National des Enseignants de Cardiologie et de la Société Française de Cardiologie; 2010.
19. De Gevigney G, Fol S, Delahaye F. Données physiopathologiques et implications thérapeutiques au cours de l'insuffisance cardiaque gauche. Rev Mdecine Interne. nov 2005;26(11):874-84.
20. Cohensolal A, Bouvier E, Bourgoin P. B $\beta$ -bloquants et insuffisance cardiaque Beta-blockers and heart failure. R $\beta$ animation. mars 2002;11(2):117-24.
21. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. J Am Coll Cardiol. sept 2005;46(6):e1-82.
22. Turgeon M, Arsenaault P. Des bêtabloquants chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque pourquoi pas ? Médecin Qué. Avr 2017;42(4):93-5.
23. McBride BF, White CM. Critical Differences Among Beta-Adrenoreceptor Antagonists in Myocardial Failure: Debating the MERIT of COMET. J Clin Pharmacol. janv 2005;45(1):6-24.
24. Bisoprolol Fumarate 2.5mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [cité 19 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26318>
25. EUROPEAN PHARMACOPOEIA - ELECTRONIC VERSION.
26. Aiache M, beyssac E, Hoffart V. initiation à la connaissance du médicament. 5<sup>e</sup> éd. campus;
27. Pascal W. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. 2<sup>e</sup> éd. Maloine; 2012. 360 pages. (Etudes et diplômes en pharmaci).
28. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Elsevier Masson; 2009.
29. Pharmacopée européenne. 7eme edition. Vol. 1. 2008. 769 a 771.
30. Levacher E. Mise en forme galénique des formes solides. In : Phamacotechnie industrielle. 2<sup>e</sup>me. IMT; 345-417. p.
31. Habib W., Alanizi A., Magdi A. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. Saudi Pharm J. 2014;
32. Elliott I, Mayxay M, Yeuichaixong S, Lee SJ, Newton PN. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health. Trop Med Int Health. juill 2014;19(7):754-60.



33. Teixeira MT, S?-Barreto LCL, Gratieri T, Gelfuso GM, Silva ICR, Cunha-Filho MSS. Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision. *AAPS PharmSciTech*. mai 2017;18(4):1393-401.
34. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J-P, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice: Tablet-splitting. *J Adv Nurs*. janv 2011;67(1):26-32.
35. Crawford DJ. Is tablet splitting safe?: *Nurs Made Incred Easy*. sept 2011;9(5):18-20.
36. Zaid AN, Al-Ramahi R, Ghoush AA, Malkieh N, Kharoaf M. Influence of physical factors on tablet splitting, weight and content uniformity of atenolol tablets. *J Pharm Investig*. oct 2012;42(5):229-34.
37. McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. févr 1998;18(1):193-7.
38. Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet Splitting: A Review of Weight and Content Uniformity Part 1 of a 2-Part Series. Next month: Table Splitting? A Review of the Clinical and Economic Outcomes and Patient Acceptance. *Consult Pharm*. 1 mai 2012;27(5):341-52.
39. Notenboom K, Vromans H, Schipper M, Leufkens HGM, Bouvy ML. Relationship between Age and the Ability to Break Scored Tablets. *Front Pharmacol [Internet]*. 26 juill 2016 [cité 19 juin 2017];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00222/abstract>
40. Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet Splitting: A Review of the Clinical and Economic Outcomes and Patient Acceptance. *Consult Pharm*. 1 juin 2012;27(6):421-30.
41. Zaid AN, Ghoush AA, Al-Ramahi R, Are'r M. Evaluation of the Discrepancy between the European Pharmacopoeia Test and an Adopted United States Pharmacopoeia Test Regarding the Weight Uniformity of Scored Tablet Halves: Is Harmonization Required? *PDA J Pharm Sci Technol*. 1 janv 2012;66(1):20-7.
42. PIMPLE S, MAURYA P, JOSHI A, SWAMI A, SINGH R, GURJAR M, et al. INFLUENCE OF SUBDIVISION (BREAKABILITY) TEST ON PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL TABLETS. *Int J Pharm Res BIO-Sci*. 27 août 2014;3(4):560-74.
43. Pautas E, Despres J, Peyron I, Golmard J-L, Grange J, Koenig N, et al. Divisibility of warfarin and fluindione tablets tested in elderly patients and their family circle. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. mai 2011;(2):171-177.
44. Youssef Khayati, Youssef Ramli, Mustapha Bouatia. Divisibility control of Ramipril tablets. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(3):1172-7.
45. Brunelle É. Les mesures de dispersion [Internet]. Disponible sur: <http://ebrunelle.profweb.ca/MQ/Chapitre8.pdf>



46. Francis Rouessac et al. Paramètres statistiques de base. In: Analyse chimique [Internet]. Dunod. 2009. Disponible sur: [http://medias.dunod.com/document/9782100518616/51861\\_chap22.pdf](http://medias.dunod.com/document/9782100518616/51861_chap22.pdf)
47. Statistiques - Séquence 4 [Internet]. Cred - Académie en ligne; Disponible sur: <http://www.academie-en-ligne.fr/Ressources/7/MA11/AL7MA11TEPA0012-Sequence-04.pdf>
48. Zarrouk F. LES STATISTIQUES INFERENCELLES (test de Student). ISSEP Ksar-Said; 2011.
49. Maxime HERVÉ. Aide-mémoire de statistique appliquée à la biologie. 2016.
50. Baudot. Conformité d'une moyenne à une norme [Internet]. [cité 19 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.jybaudot.fr/Inferentielle/conformmoy.html>
51. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*. 1 juin 1965;52(1-2):203-24.
52. Hodges JL, Lehmann EL. The Efficiency of Some Nonparametric Competitors of the t-Test. *Ann Math Stat*. juin 1956;27(2):324-35.
53. R Handbook: One-sample Wilcoxon Signed-rank Test [Internet]. [cité 29 juin 2017]. Disponible sur: [http://rcompanion.org/handbook/F\\_02.html](http://rcompanion.org/handbook/F_02.html)
54. Chris A. Mack. Shapiro-Wilk Test for Normality. The University of Texas - Austin; 2016.
55. Bernard Goldfarb, Catherine Pardoux. Méthodes d'ajustements graphiques : Diagramme Quantile – Quantile. *Modulad*. 2005;(33).
56. Pierre-Louis Gonzalez. Corrélation linéaire Nuage de points [Internet]. Disponible sur: [http://maths.cnam.fr/IMG/pdf/Analyses\\_prealables\\_a\\_une\\_ACP-PLG.pdf](http://maths.cnam.fr/IMG/pdf/Analyses_prealables_a_une_ACP-PLG.pdf)
57. Ricco Rakotomalala. Analyse de corrélation Étude des dépendances - Variables quantitatives. Université Lumière Lyon 2; 2015.



ANNEXE I

---



Générique X



Générique Y



Générique Z



### **Introduction**

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possibles avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse. A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Plus tard, des recherches ont permis de mettre au point une méthode qui utilise de hautes pressions au sein de colonnes métalliques, ce qui permet d'augmenter le débit. Cette méthode a été appelée HPLC pour « High Pressure Liquid Chromatography ». Avec le temps, Le P a pris un autre sens, celui de la performance « High performance ».

### **1. Principe**

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant, le tout est introduit dans l'éluant, aussi appelé phase mobile liquide.

Les molécules interagissent alors avec la phase stationnaire de la colonne chromatographique, les interactions sont plus ou moins intenses selon la nature des molécules. Les molécules parcourent ainsi la colonne, ou système chromatographique poussées par la haute pression de l'appareil et se répartissent selon leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

Les solutés sont caractérisés à leur sortie de la colonne grâce à des détecteurs (UV dans le cas de cette étude et les détections sont traduites sous formes de pics dont l'ensemble est appelé chromatogramme.

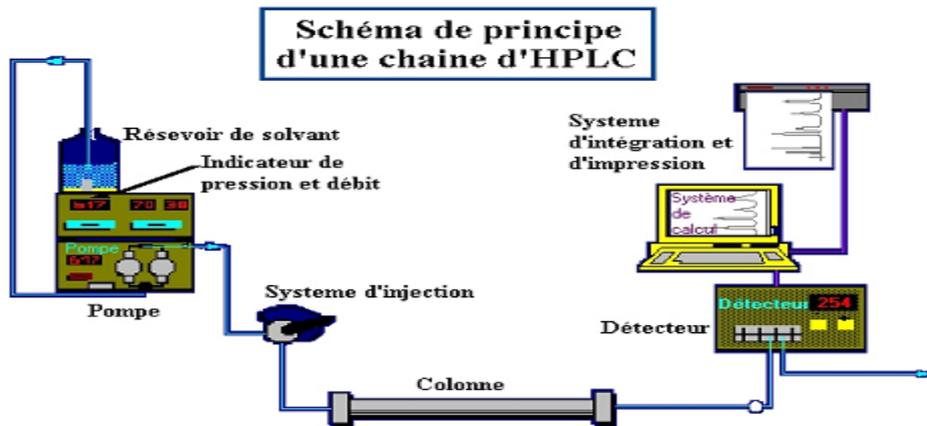
### **2. Appareillage**

Une installation HPLC comporte plusieurs modules, chacun remplissant une tâche particulière : le réservoir à solvant contient la phase mobile, le système de pompage permet de faire des éluions graduées. Il y a aussi l'injecteur, la colonne, le détecteur et le système d'acquisition des données qui consiste en un ordinateur et un logiciel fourni par le fabricant de l'appareil. Durant cette étude, l'appareil utilisé est de la marque Shimadzu, la colonne est une C18 de Shimadzu, le logiciel utilisé est LCSolution.



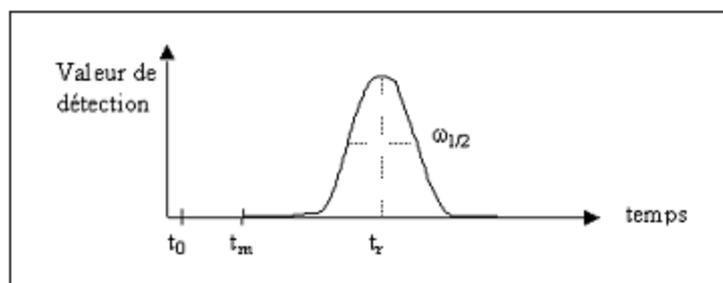
## Annexe II

Tous les modules composant l'appareil sont connectés entre eux par des canalisations de très petit diamètre qui permettent l'écoulement de la phase mobile.



### 3. Analyse des chromatogrammes

Le chromatogramme est un diagramme qui exprime l'évolution du signal de la détection qui est proportionnel à la concentration du soluté. L'évolution est, dans la plupart des cas exprimée en fonction du temps d'éluion mais parfois, elle est exprimée en fonction du volume d'éluion.



- $t_0$  : est le temps du début de l'injection
- $t_m$  : le temps mort est le temps mis par un composé non retenu par la phase stationnaire pour traverser la colonne (temps passé dans la phase mobile)
- $t_r$  : le temps de rétention est le temps mis par un soluté pour traverser la colonne. C'est le temps passé dans la phase stationnaire et dans le volume mort de la colonne. Ce temps est caractéristique d'un soluté dans des conditions d'analyse donnée. La surface du pic est fonction de la quantité du constituant dont il est la trace.
- $t'_r$  : le temps de rétention réduit  $t'_r$  est le temps passé par un soluté dans la phase stationnaire, soit :

$$t'_r = t_r - t_m$$



## Annexe II

---

Pour que le chromatogramme puisse être exploitable, il doit être parfaitement reproductible.

La qualité et les spécificités du chromatogramme (et de la méthode de dosage de façon générale) dépend des paramètres utilisés dans le dosage, ces paramètres sont appelés « méthode chromatographique » et ils comprennent :

- Le type de colonne : marque, nature, diamètre, longueur, support ;
- La nature de l'éluant : solvant, si c'est un mélange préciser sa composition, débit, mode de détection  $\lambda$  en nm ;
- Le volume d'injection, le débit d'injection, le temps d'injection sur le chromatogramme, la sensibilité du détecteur, etc.

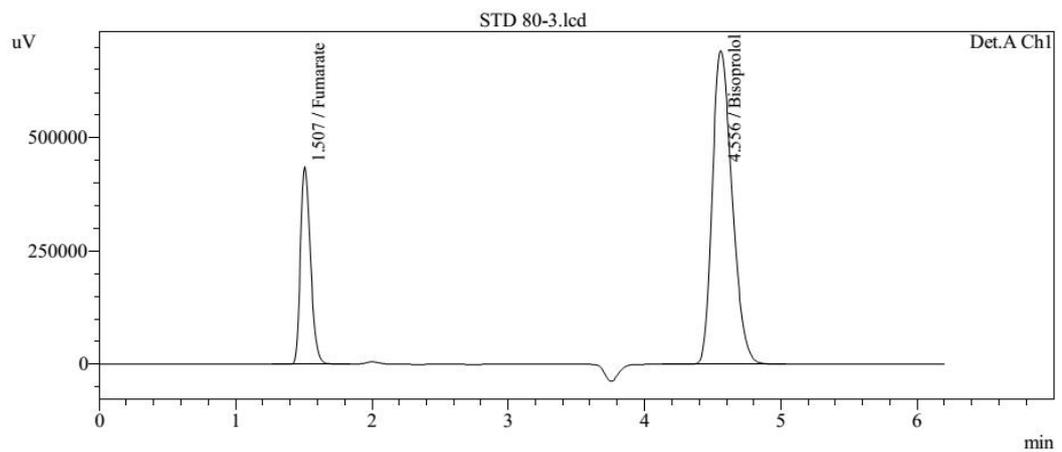
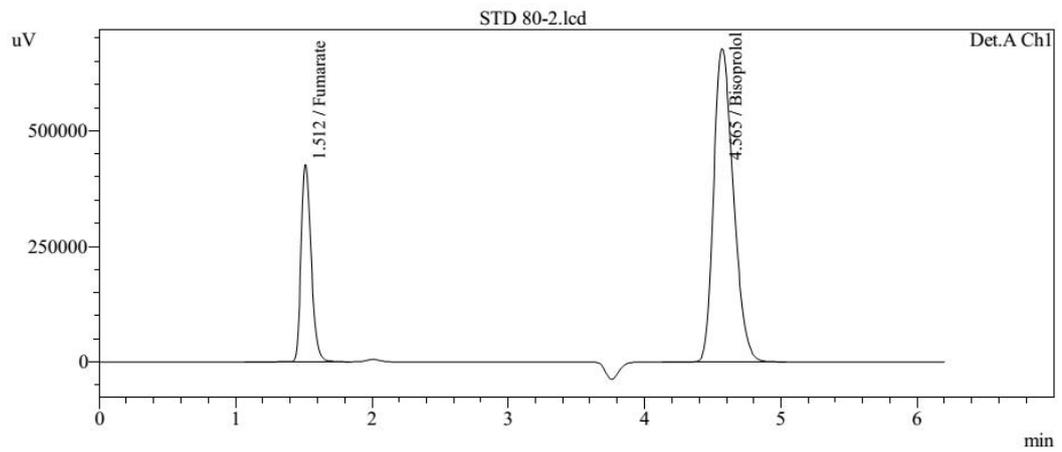
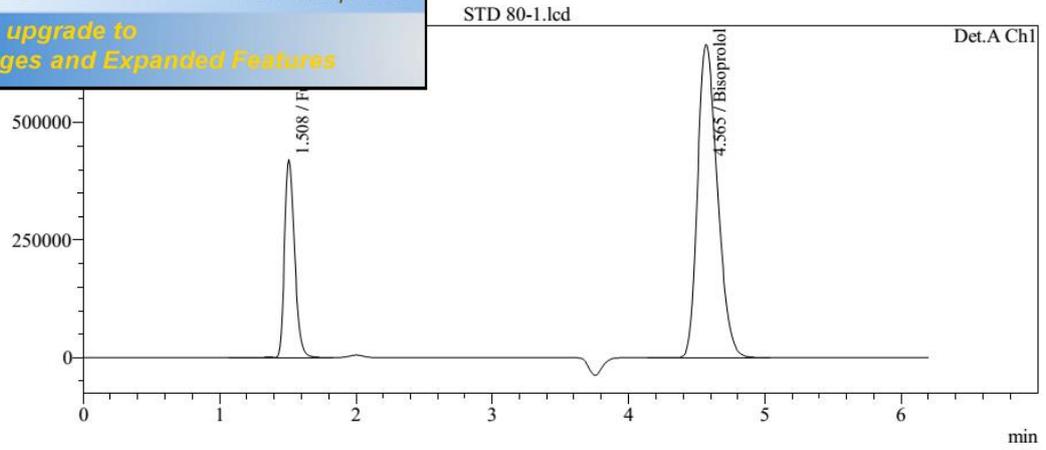


## Annexe III

### 1. Les pics chromatographiques

#### 1.1. Les pics chromatographique de standard

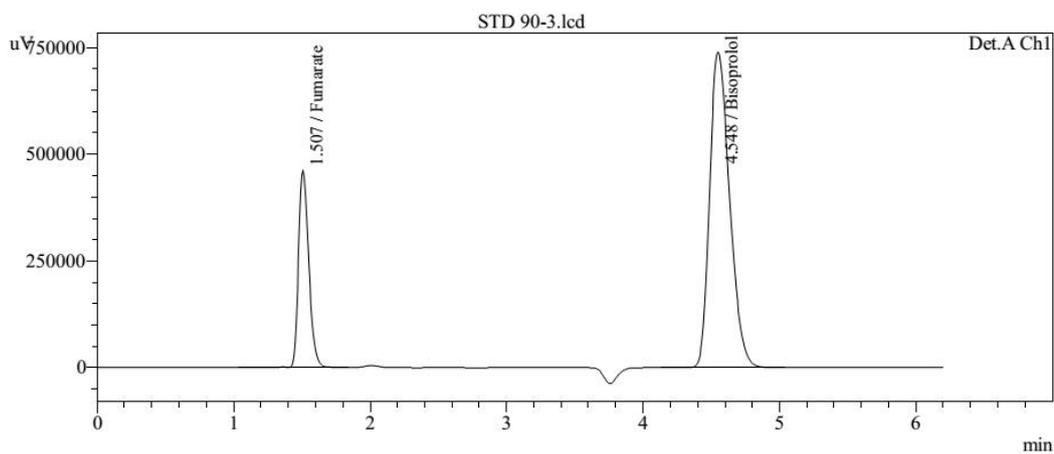
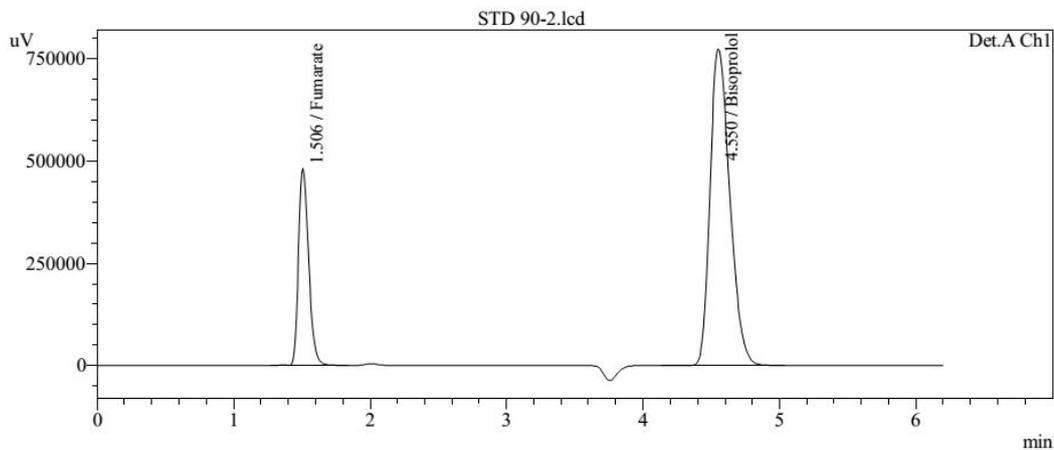
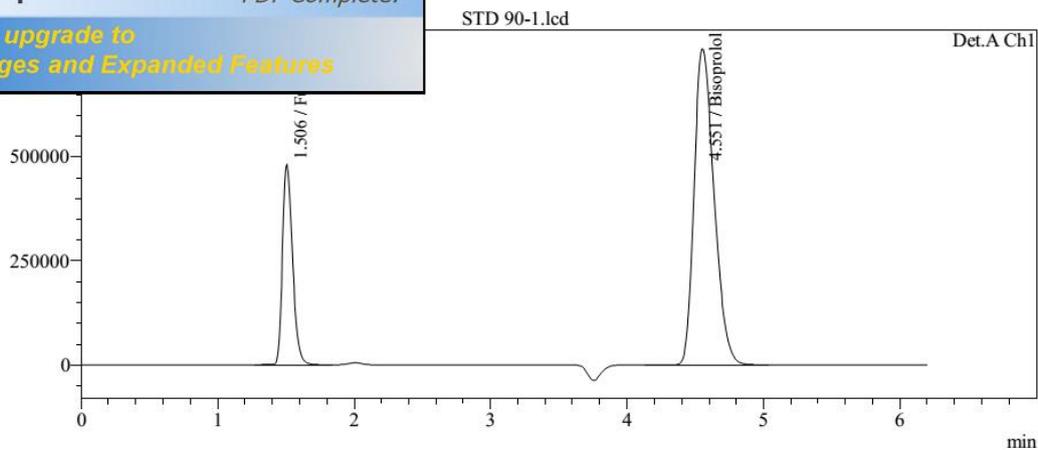
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

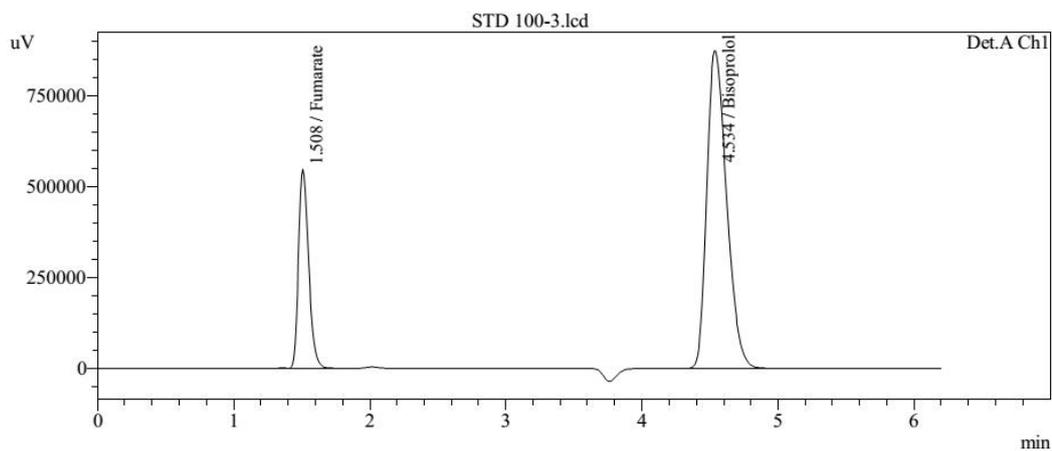
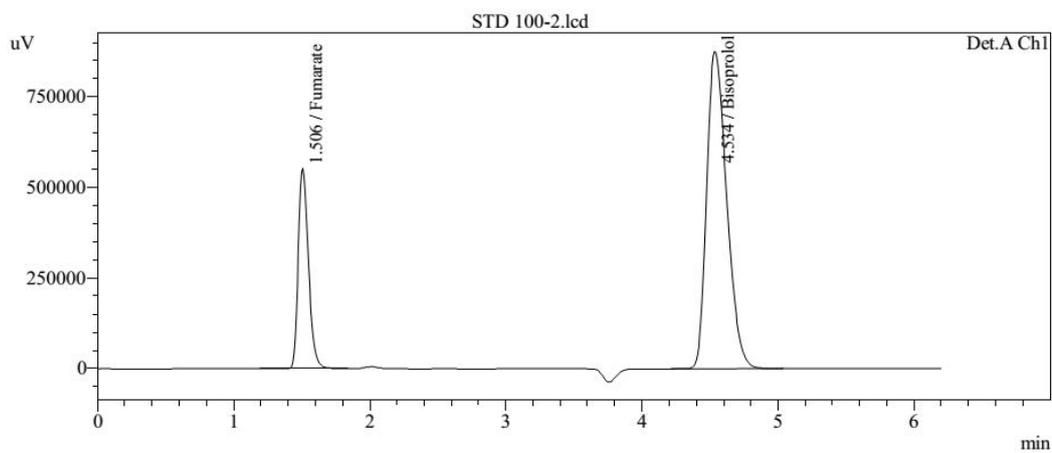
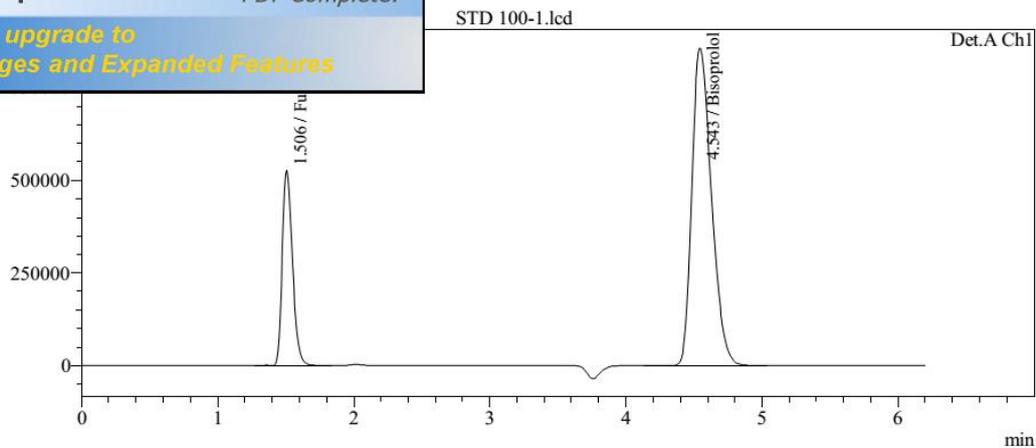
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

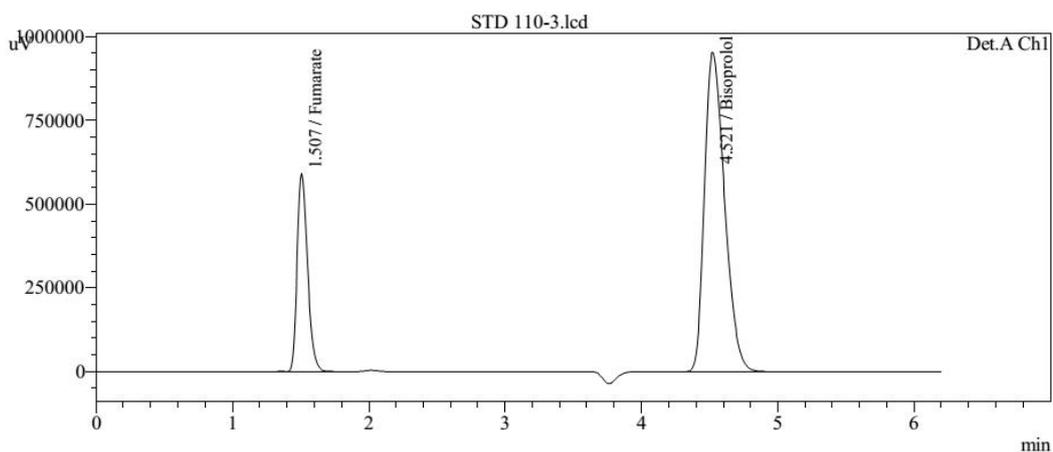
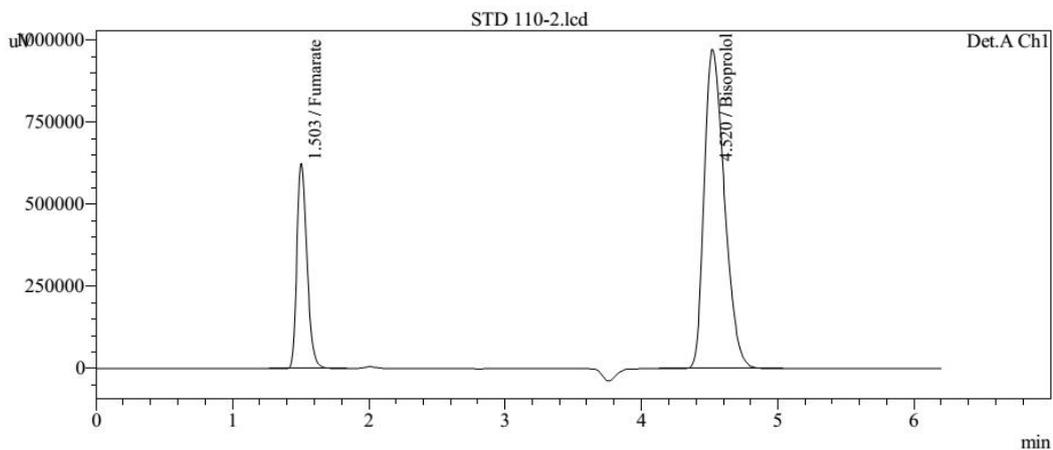
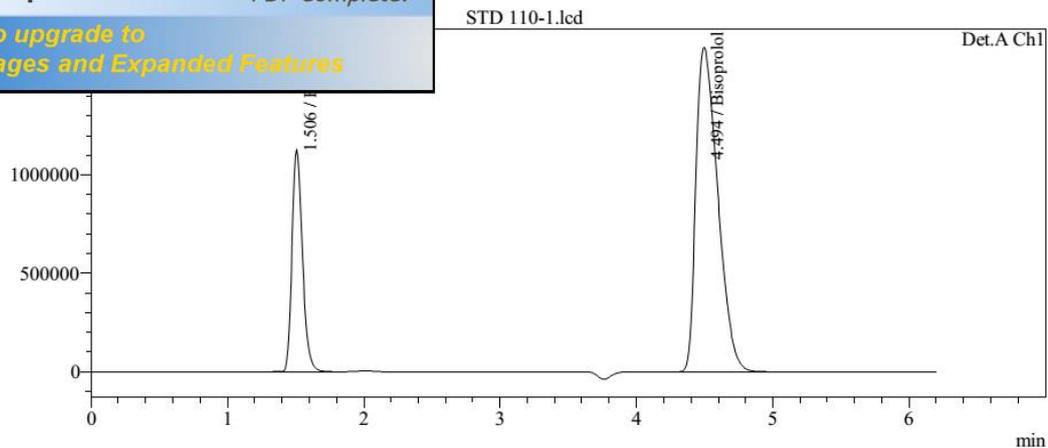
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

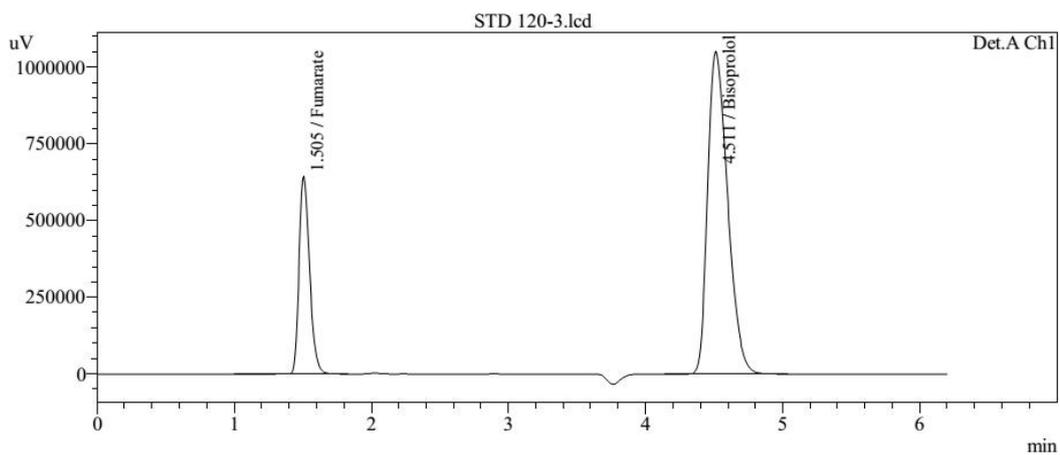
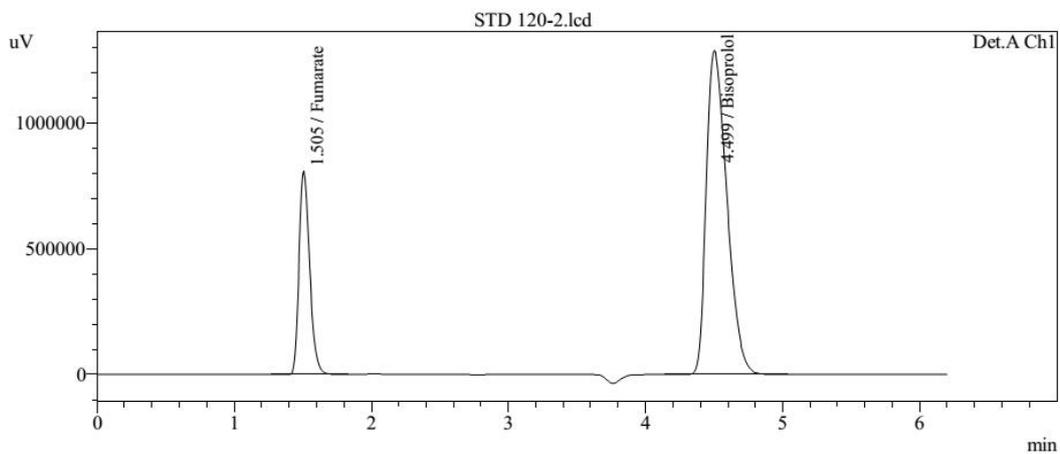
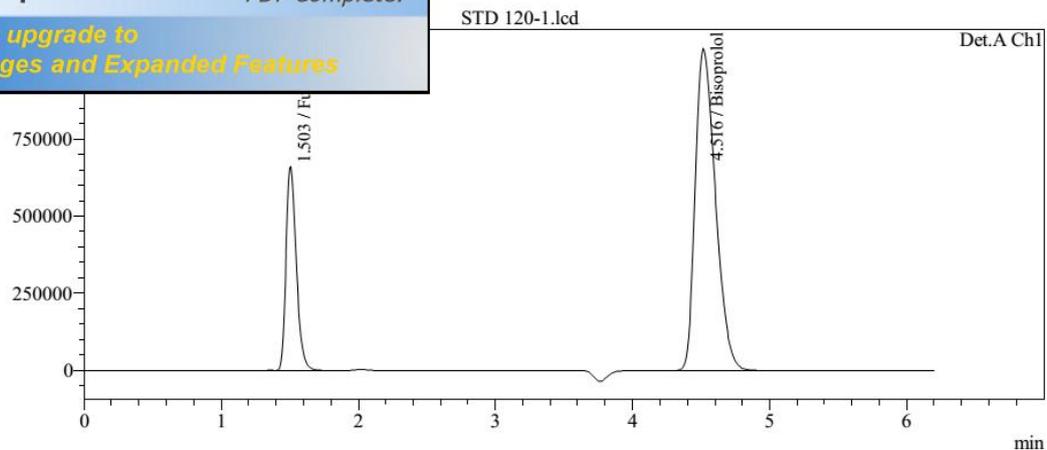
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

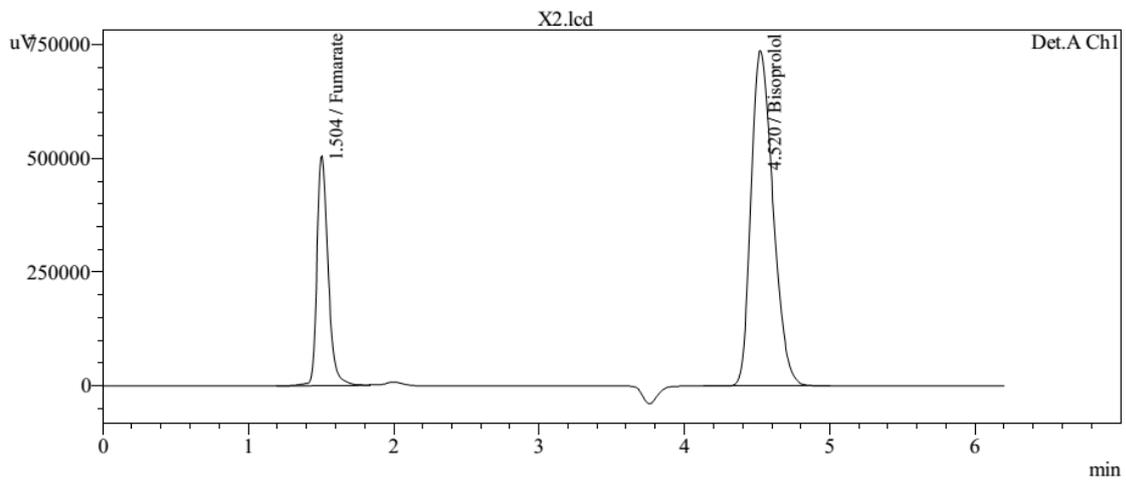
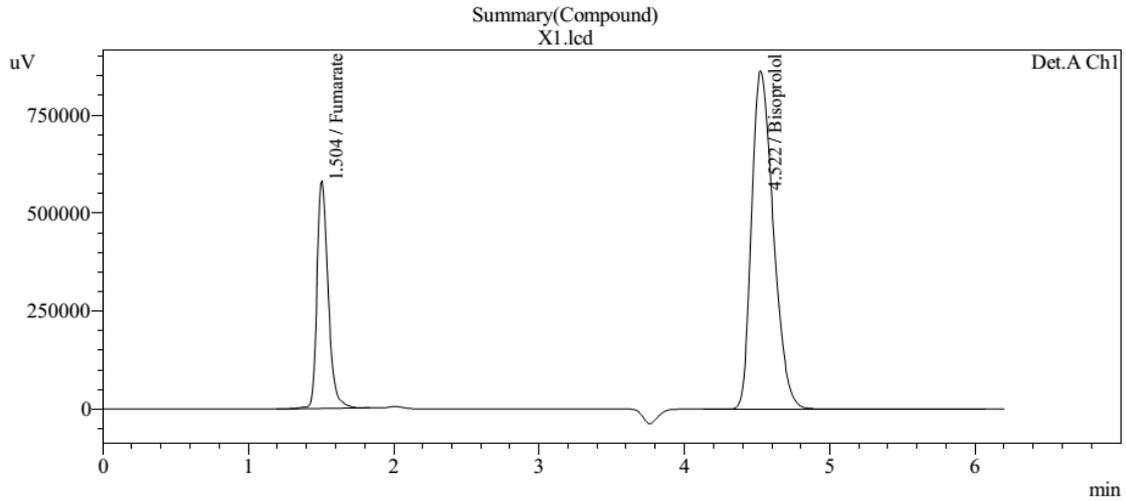




## Annexe III

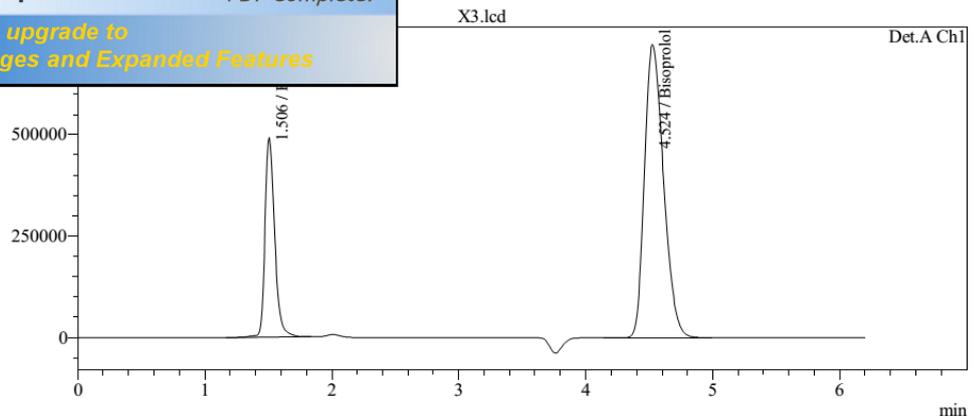
### 1.3. Les pics chromatographiques des comprimés entiers

#### 1.3.1. Générique X



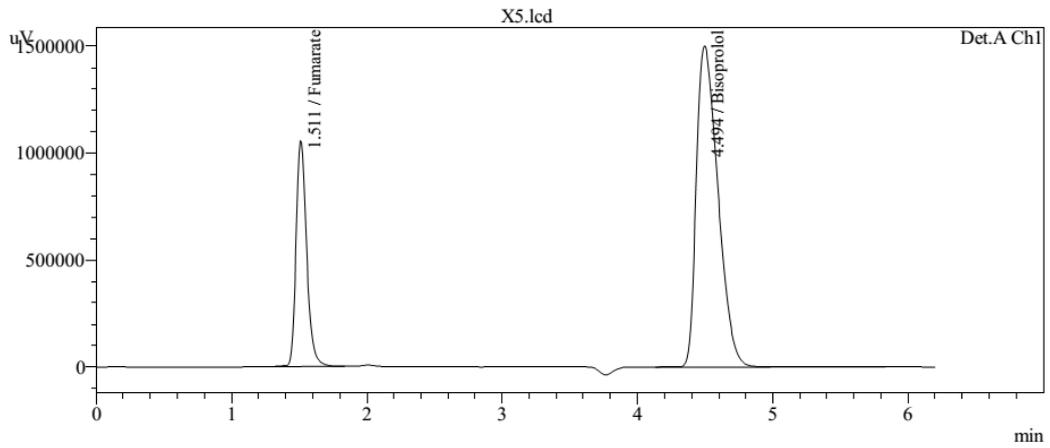
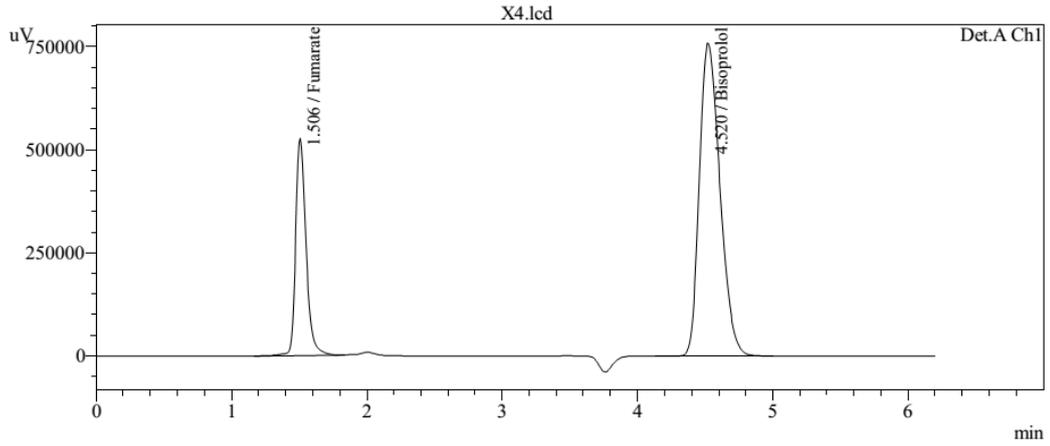
 *Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





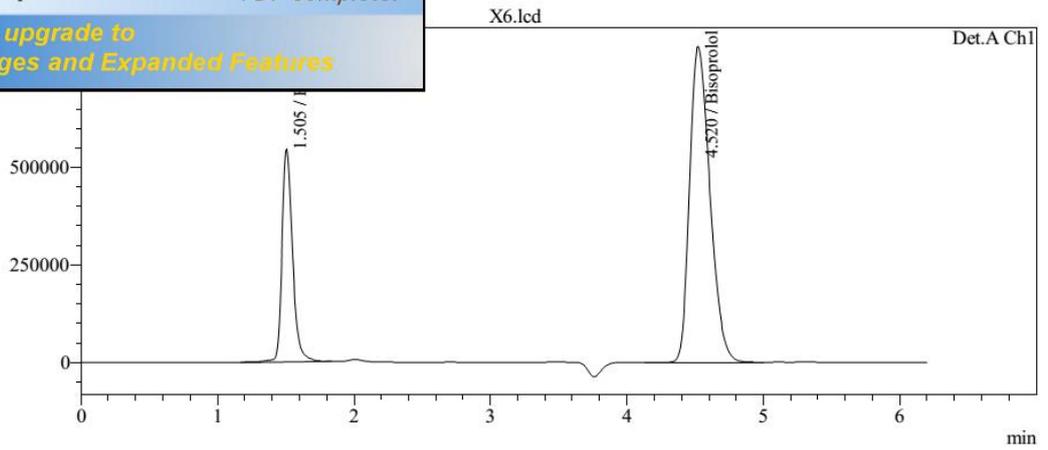
# Annexe III



 **PDF Complete**

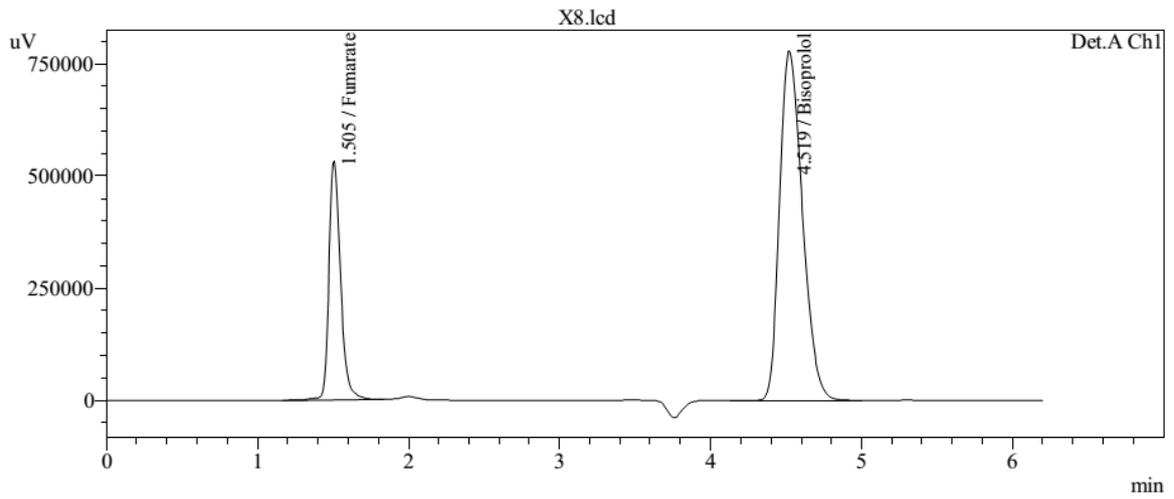
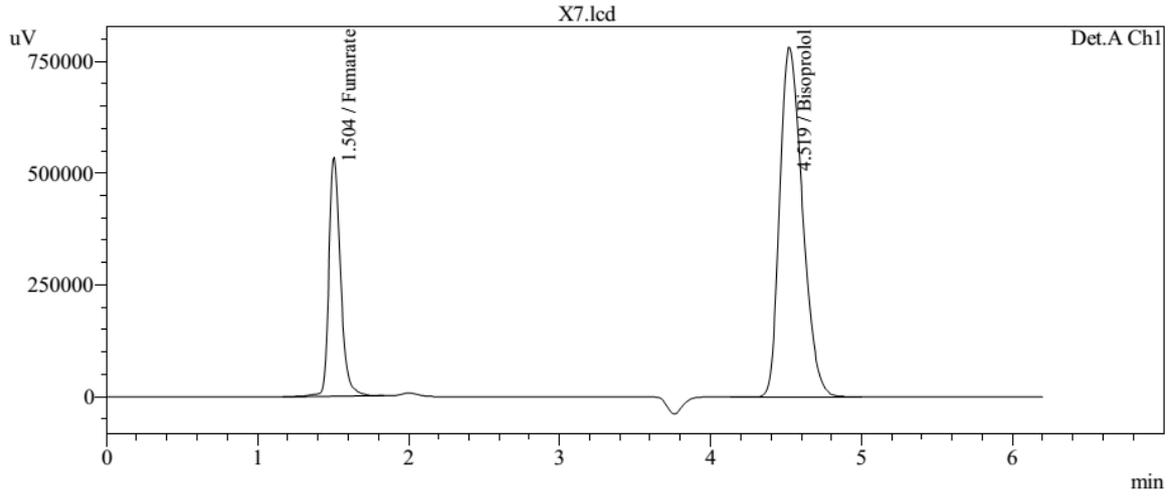
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





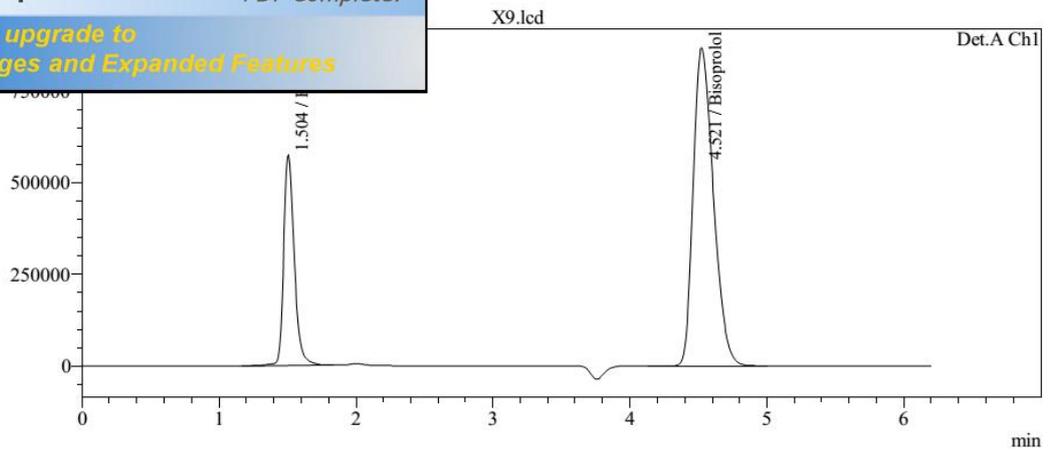
# Annexe III



 **PDF Complete**

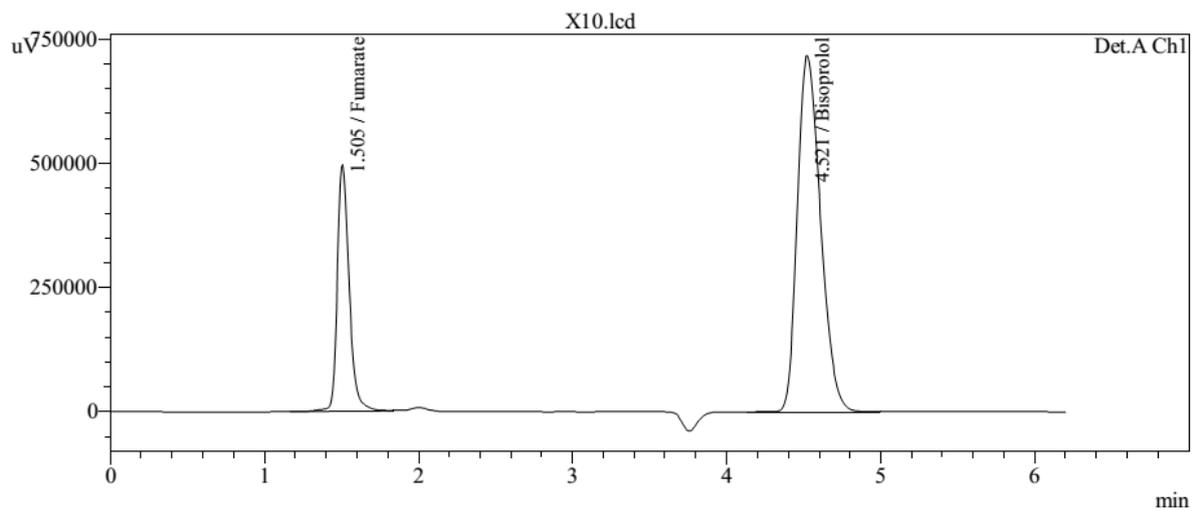
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

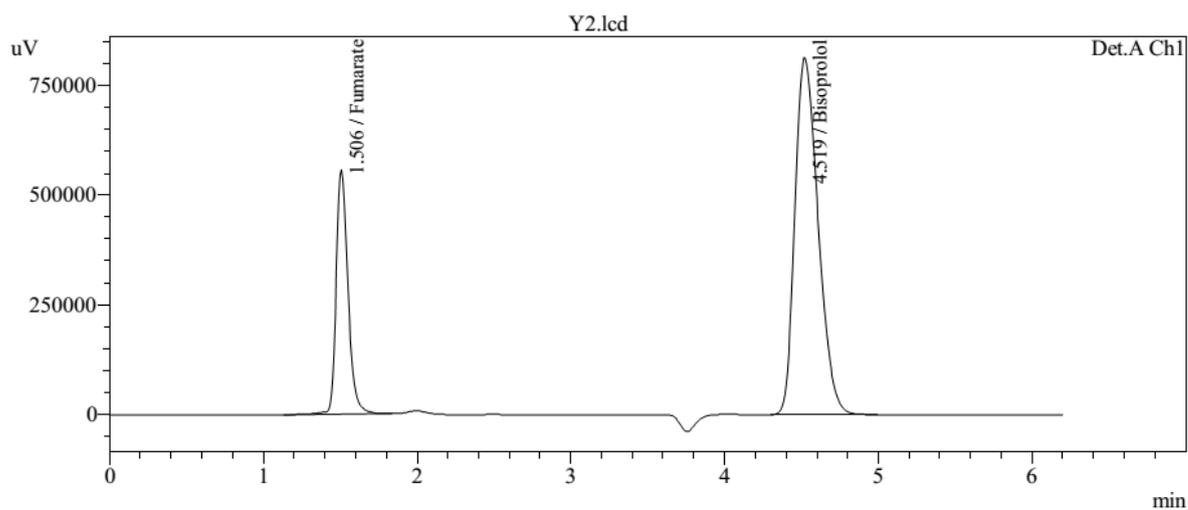
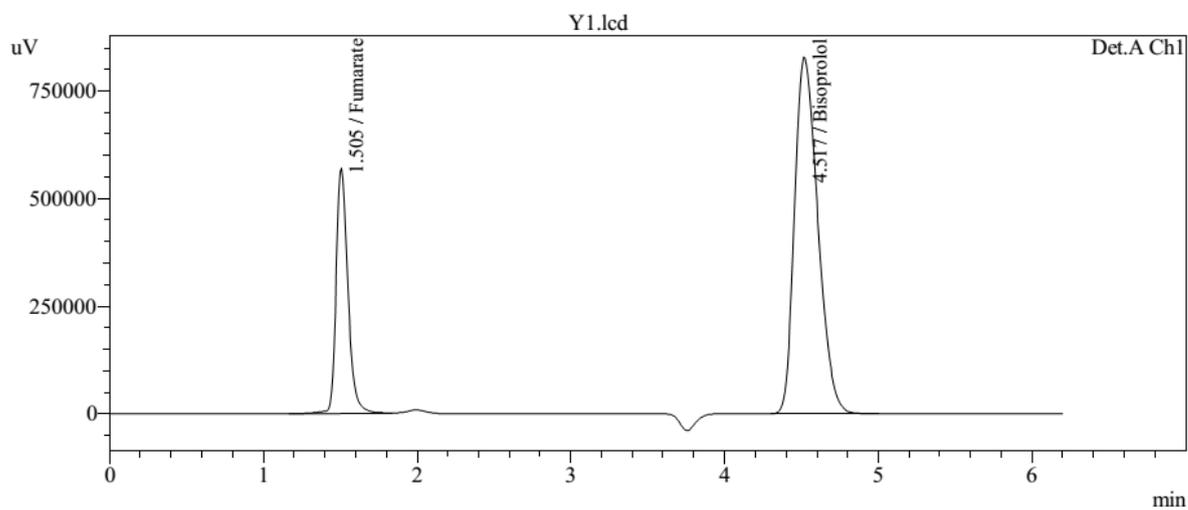




## Annexe III



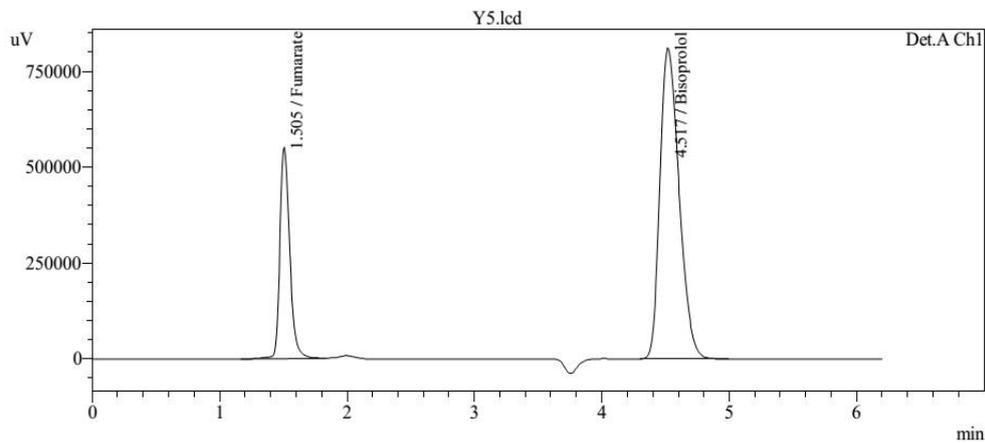
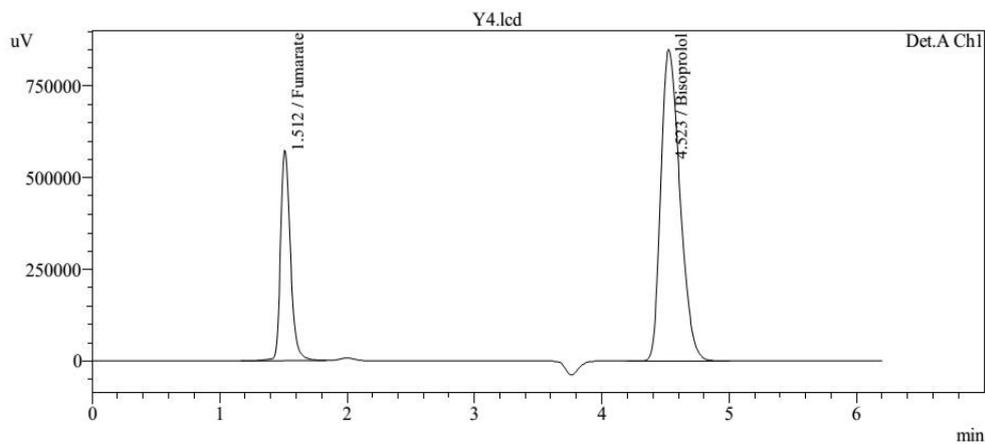
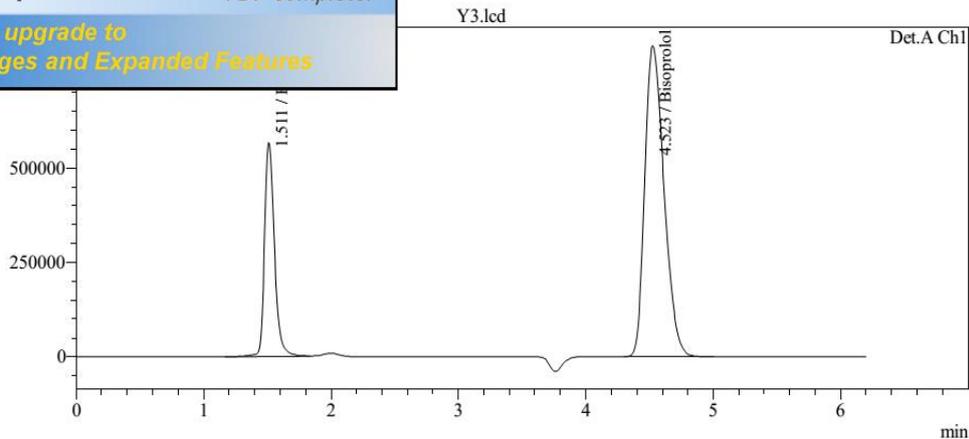
### 1.3.2. Générique Y





# Annexe III

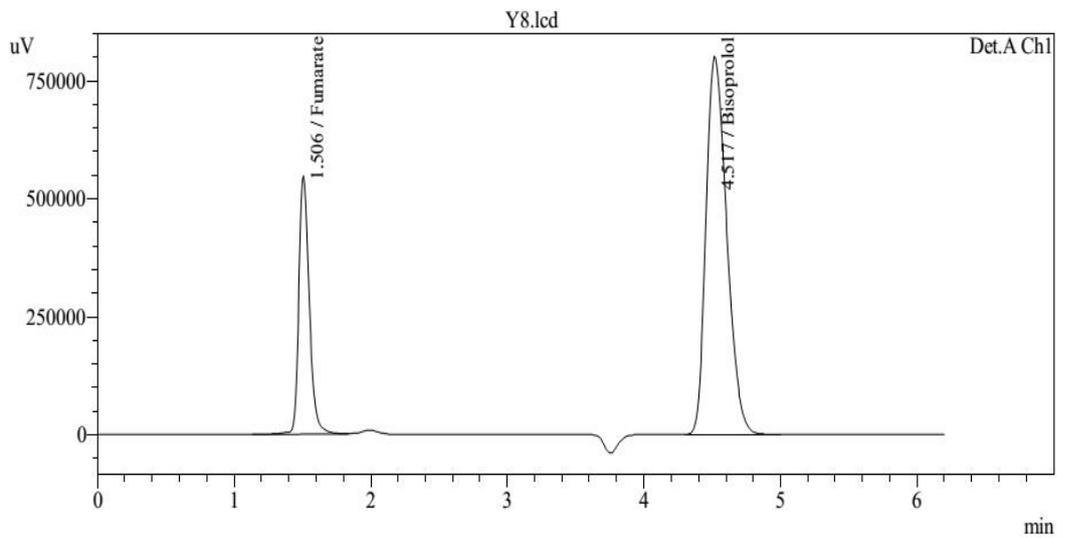
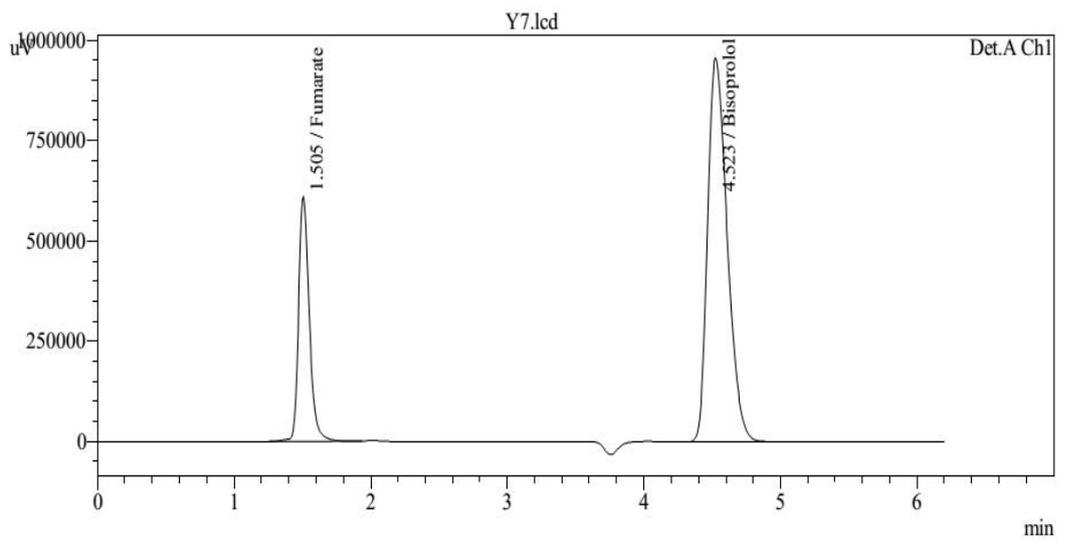
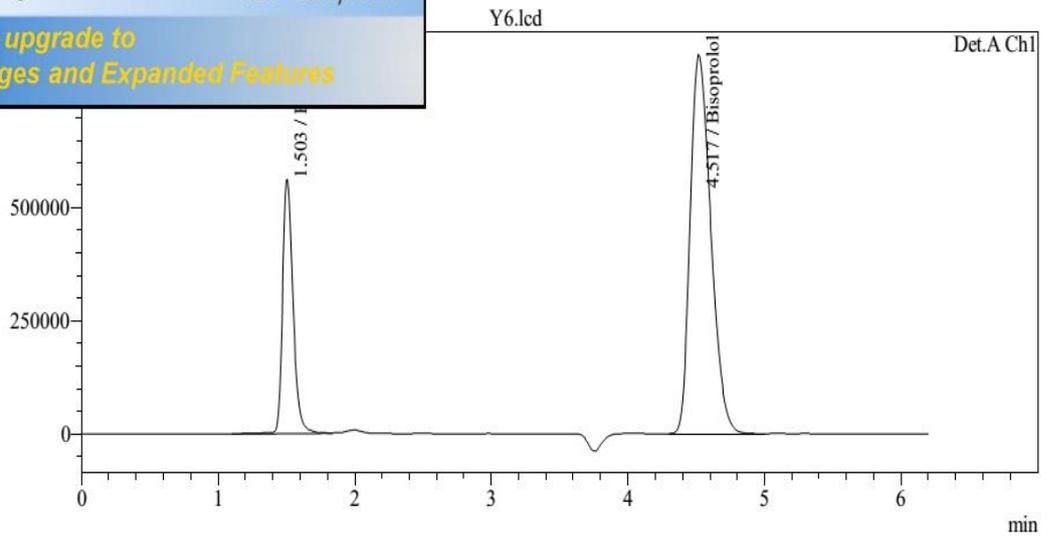
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features.](#)





# Annexe III

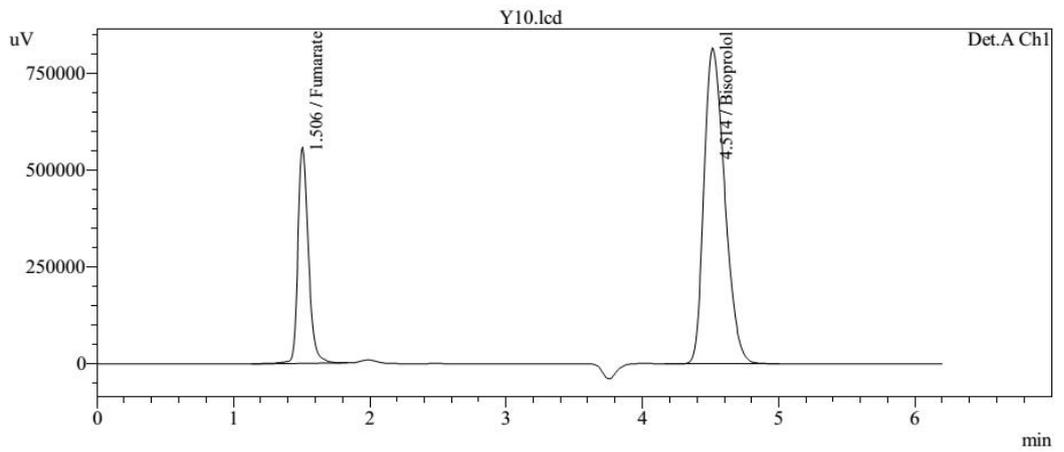
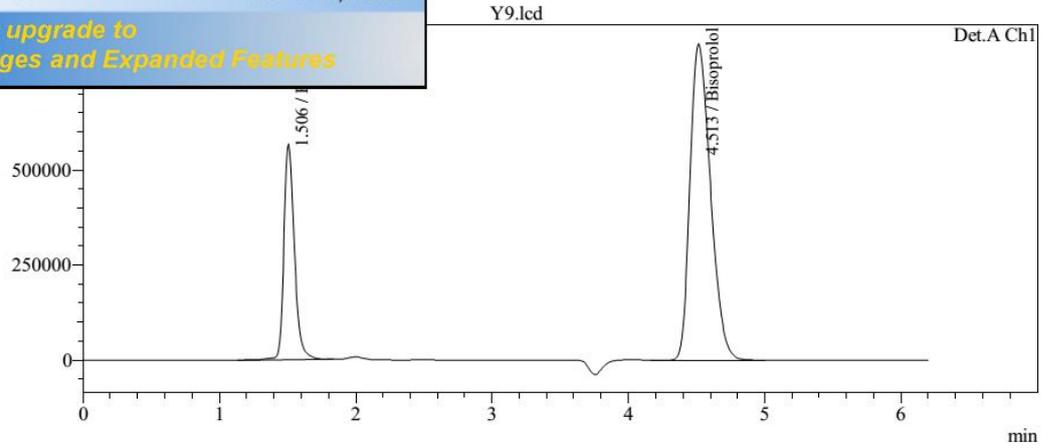
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





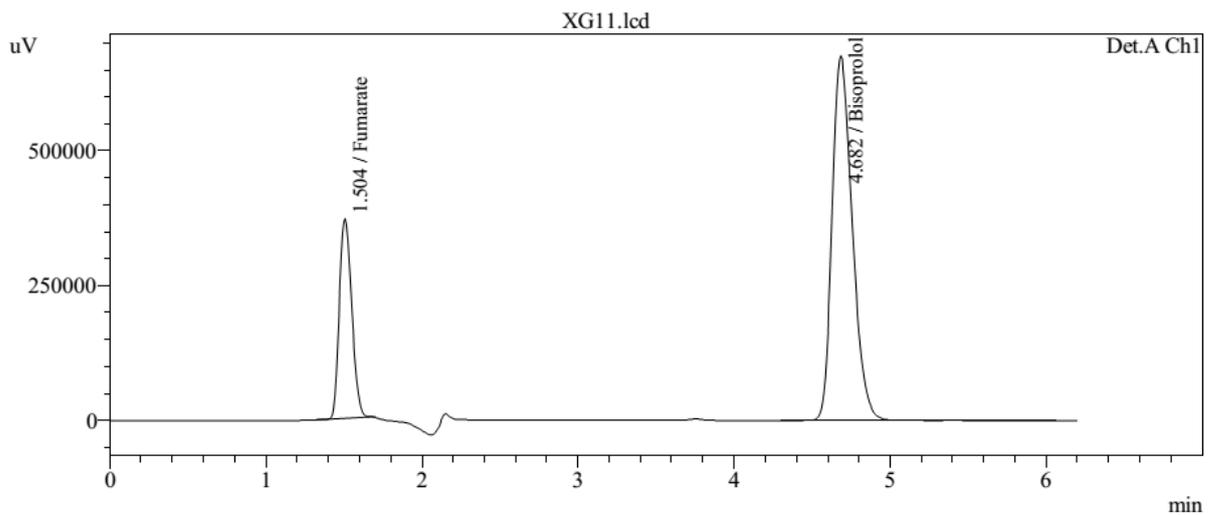
## Annexe III

 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



### 1.4. Les pics chromatographiques de demi-comprimés

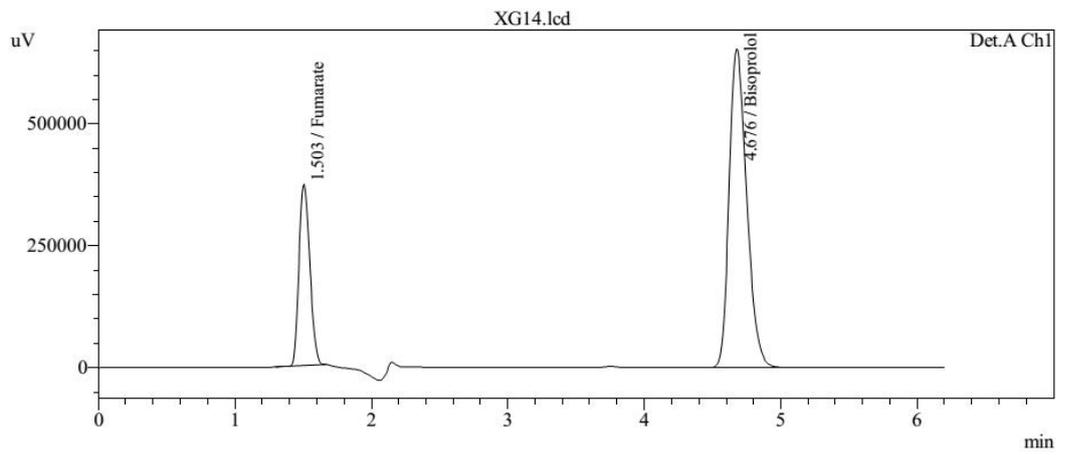
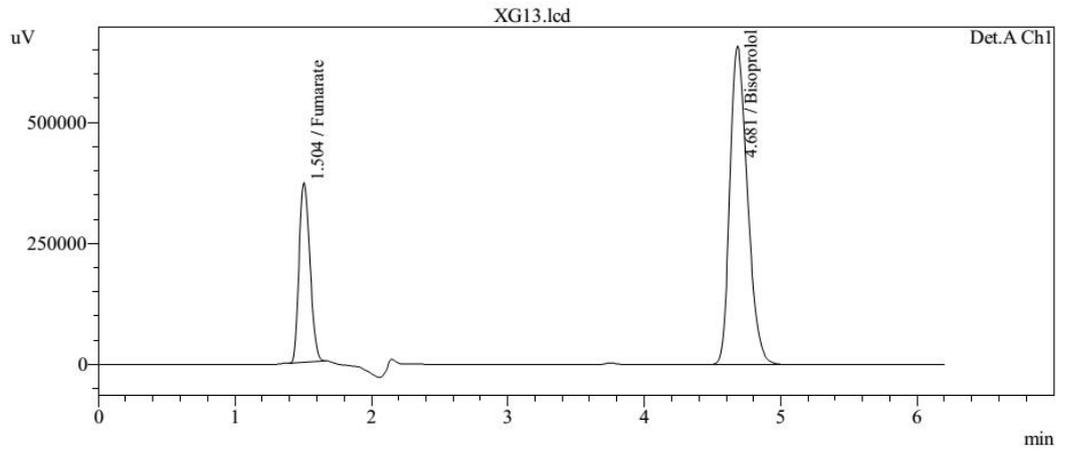
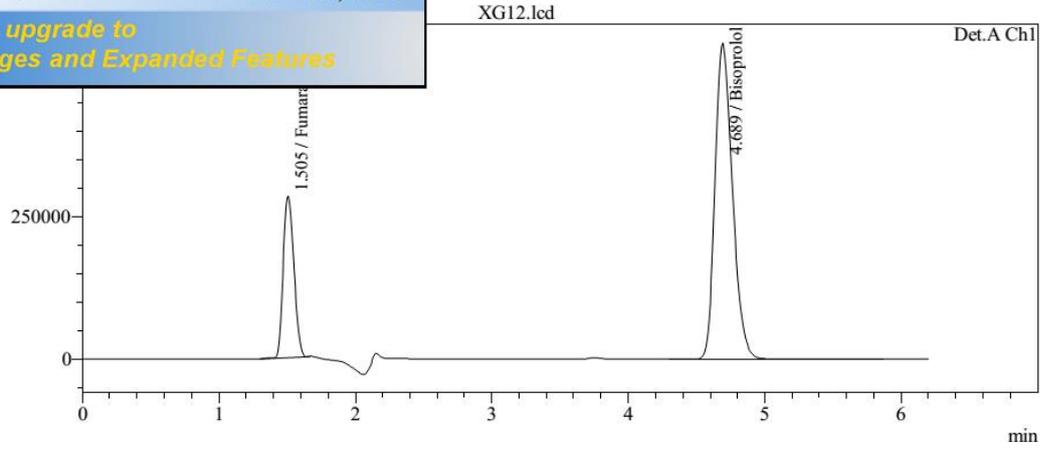
#### 1.4.1. Les demi-comprimés de générique X (XG)





# Annexe III

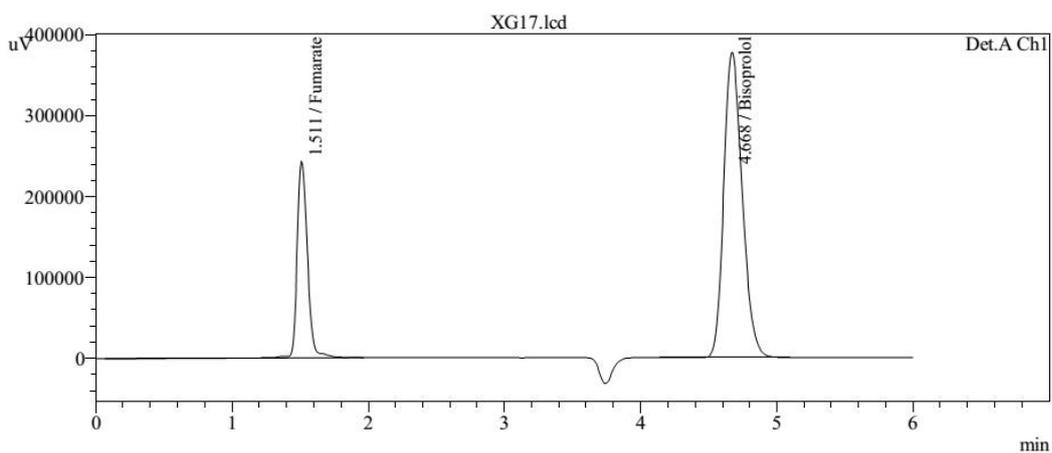
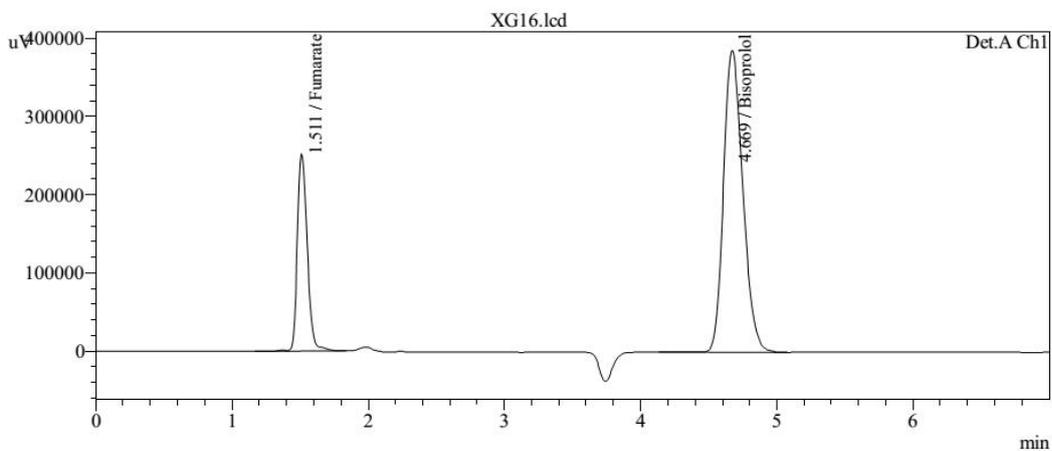
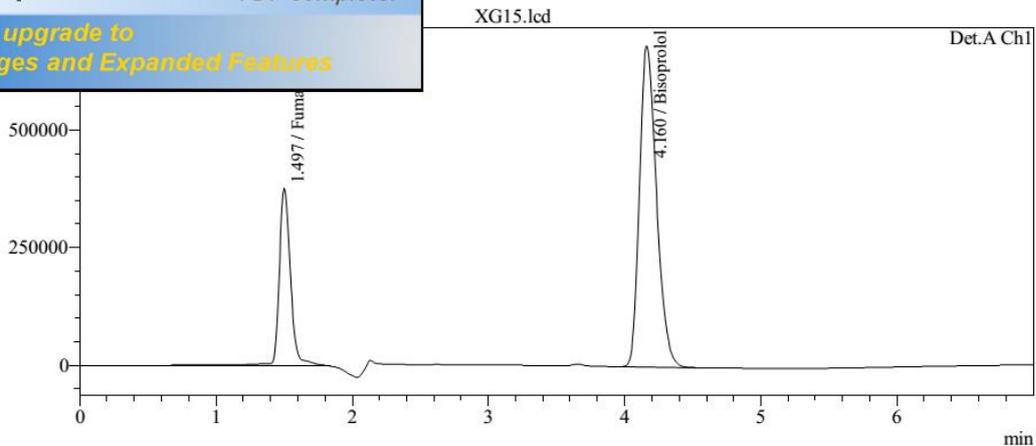
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

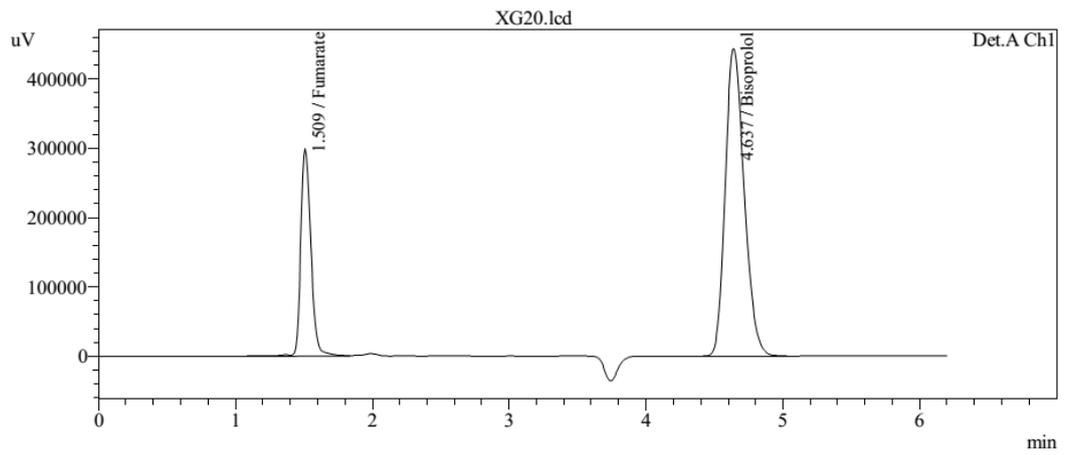
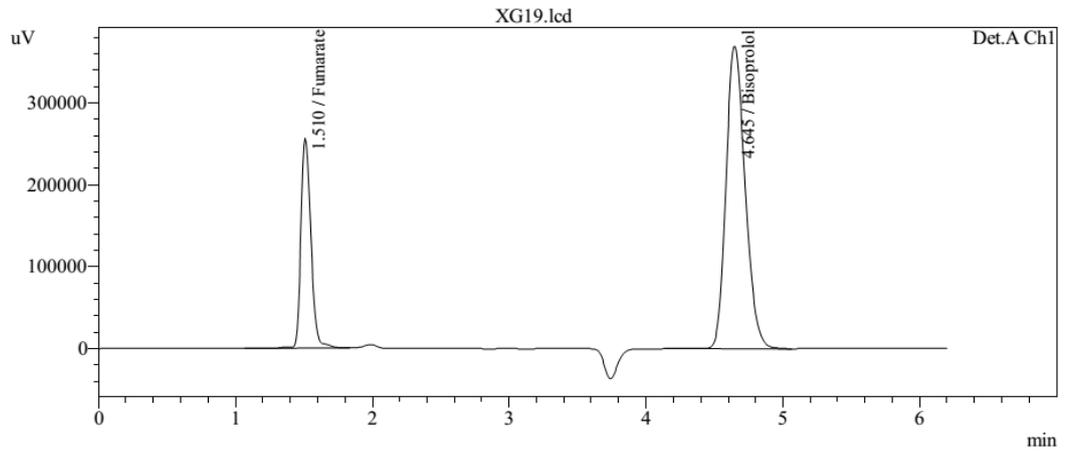
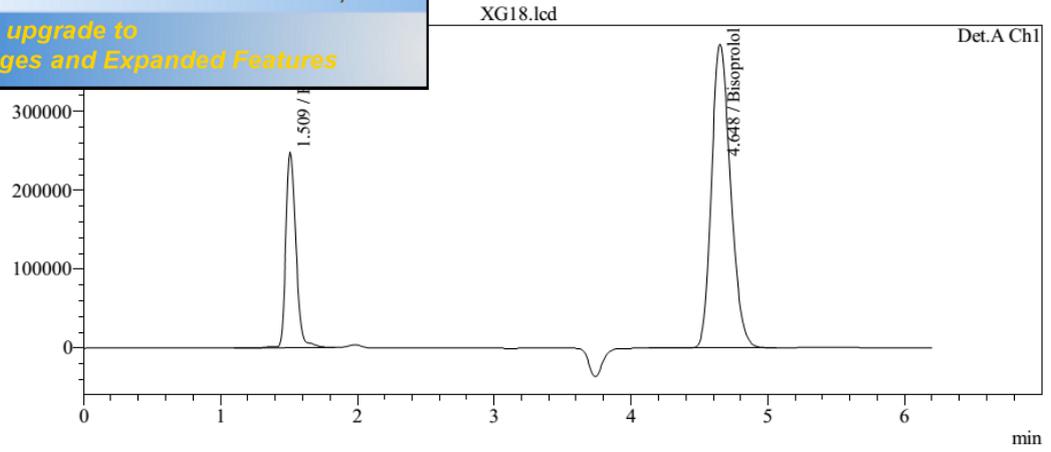
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

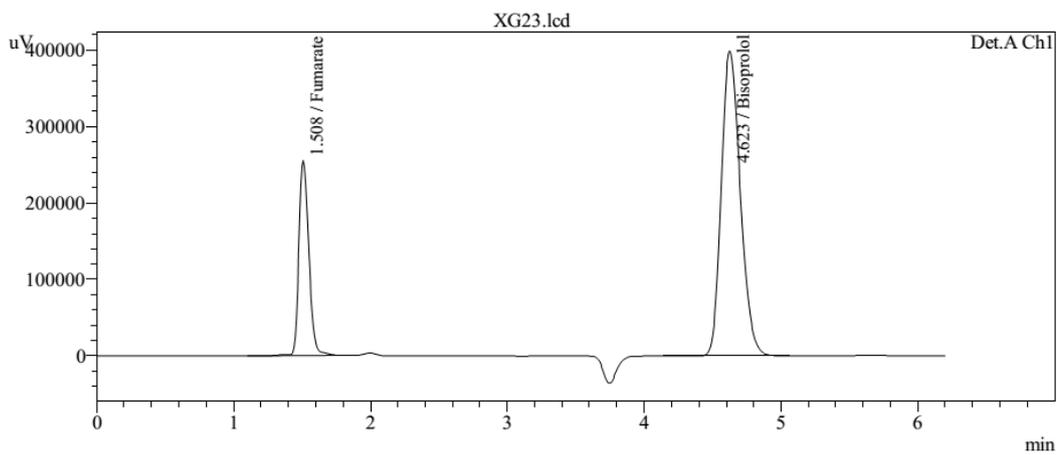
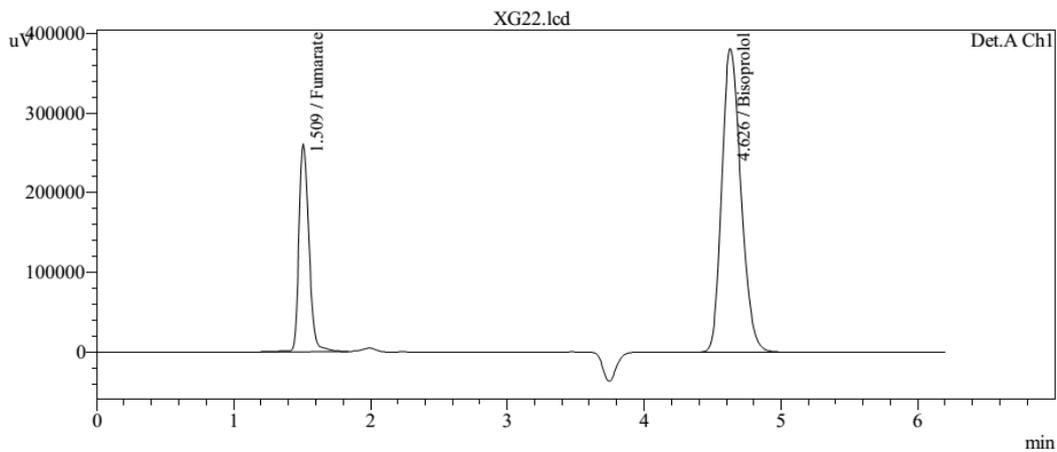
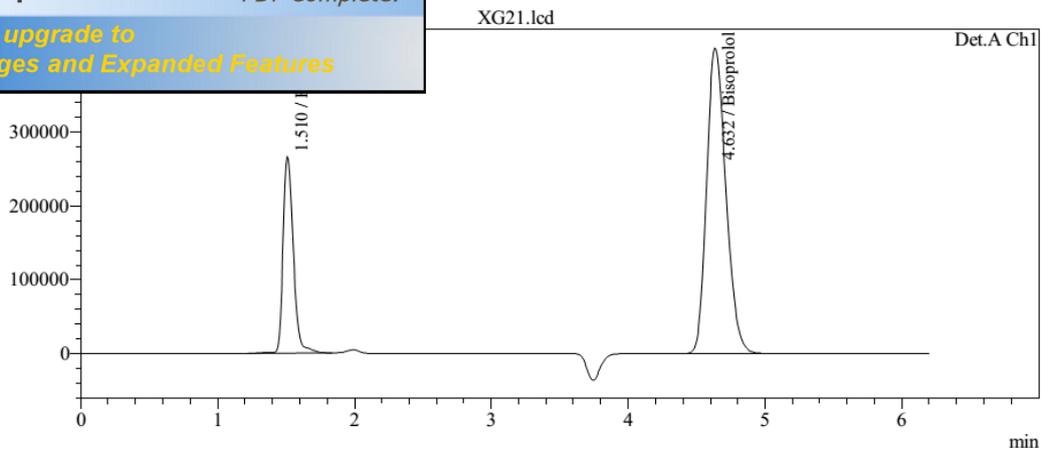
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

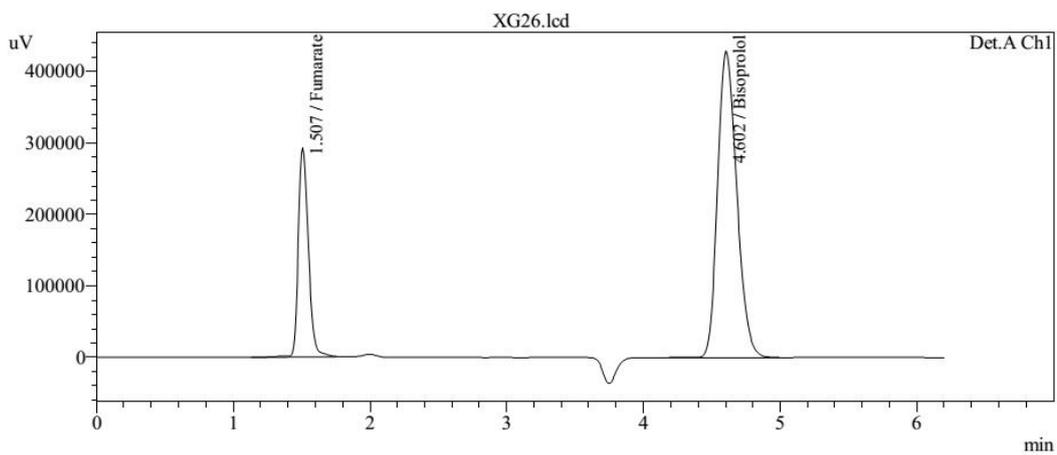
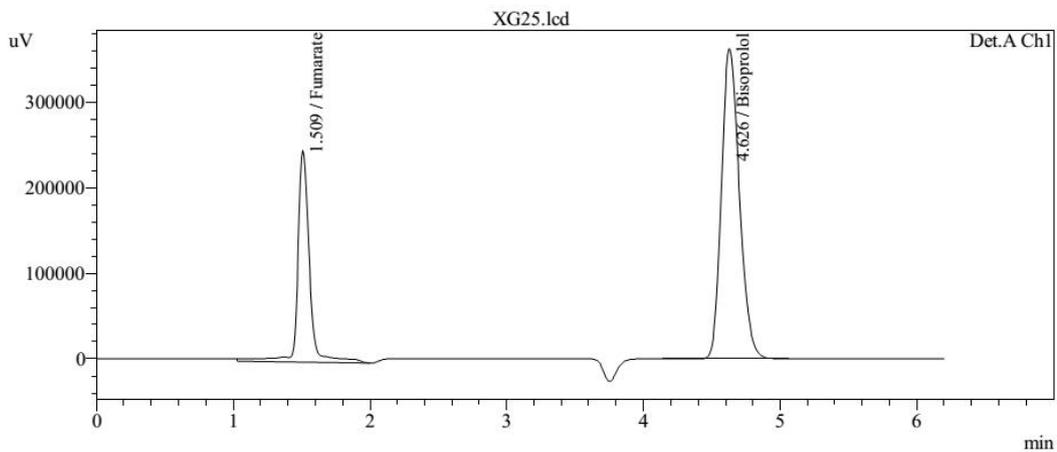
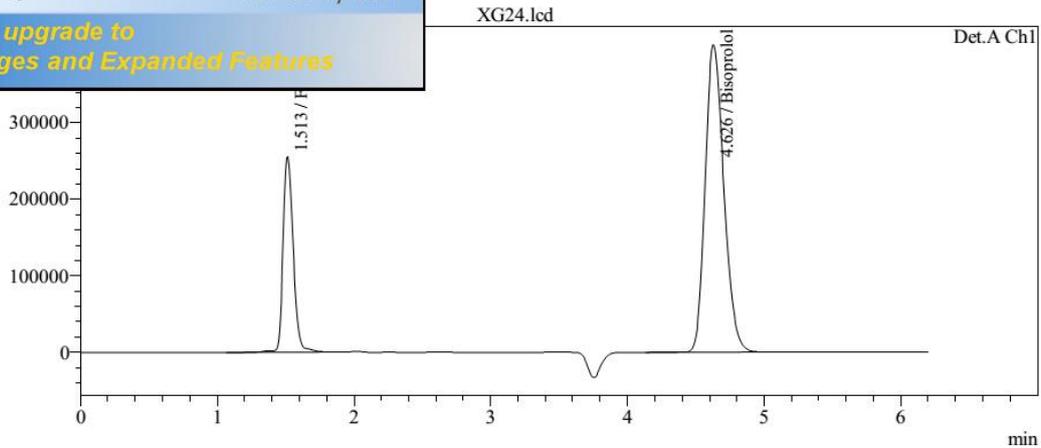
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

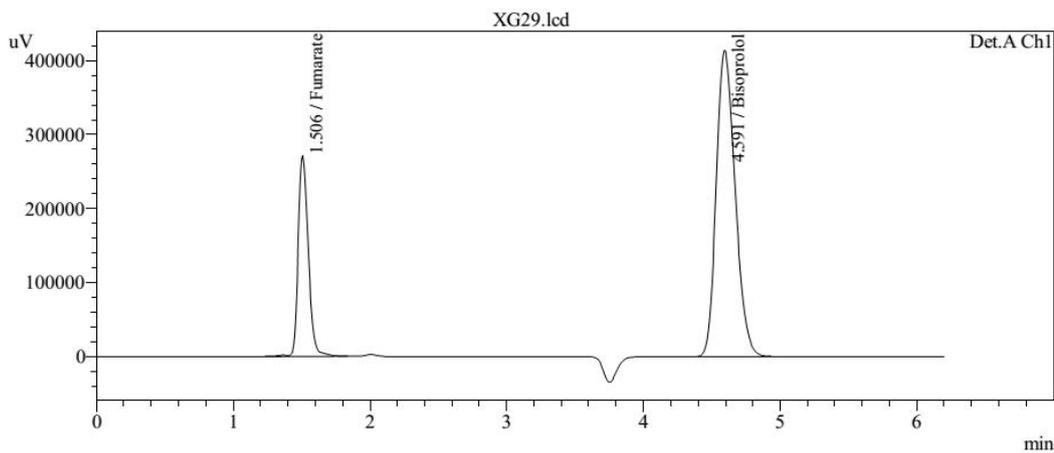
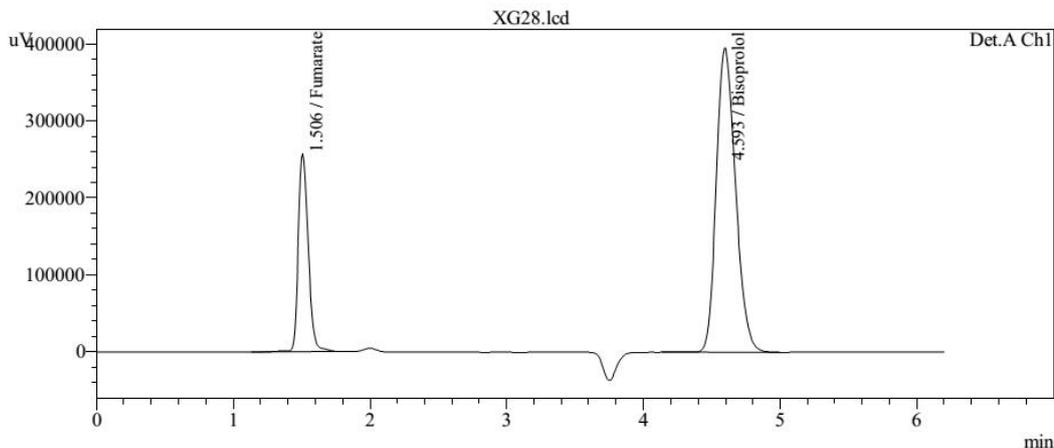
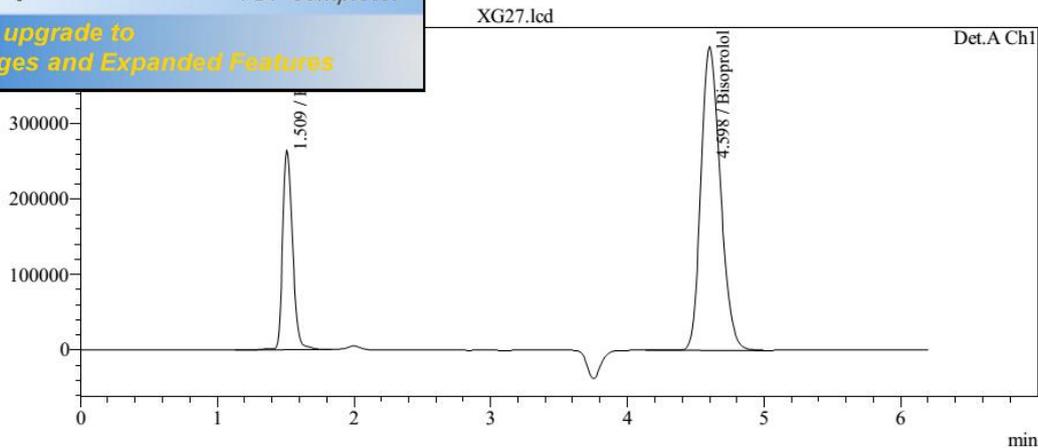
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

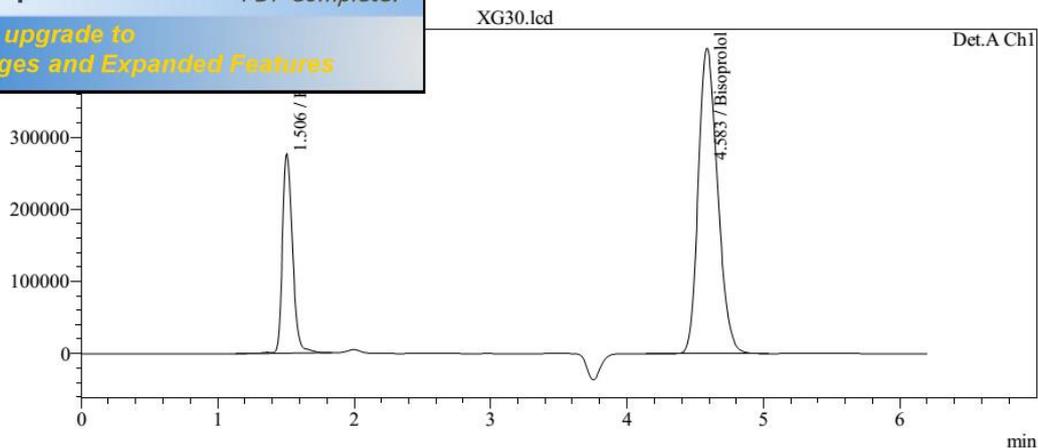
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



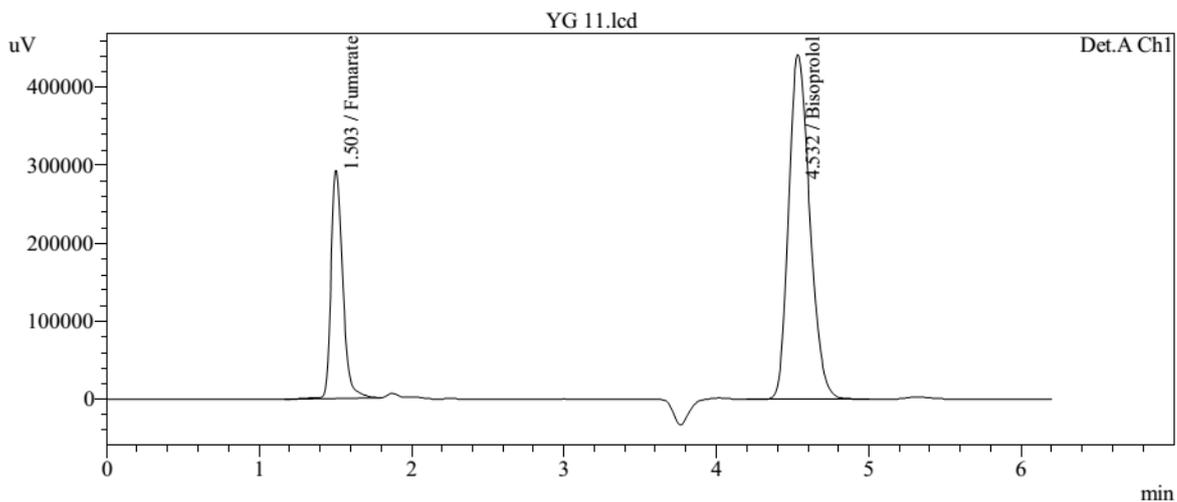


## Annexe III

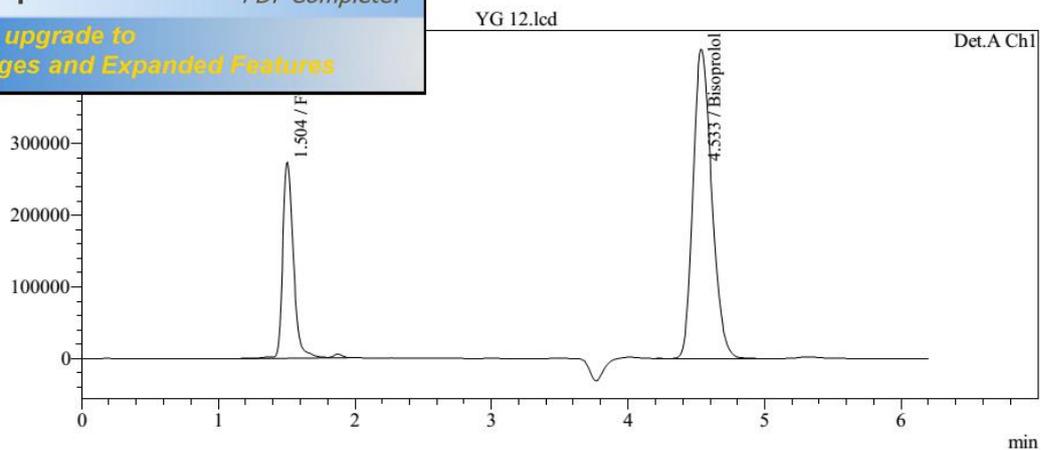
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



### 1.4.2. Les demi-comprimés de générique Y (YG)

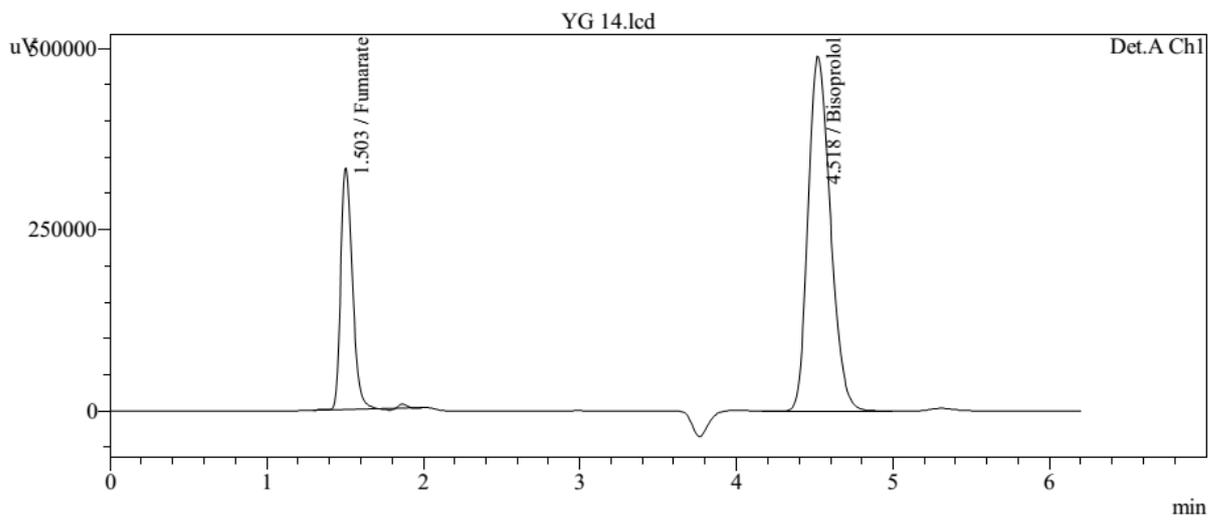
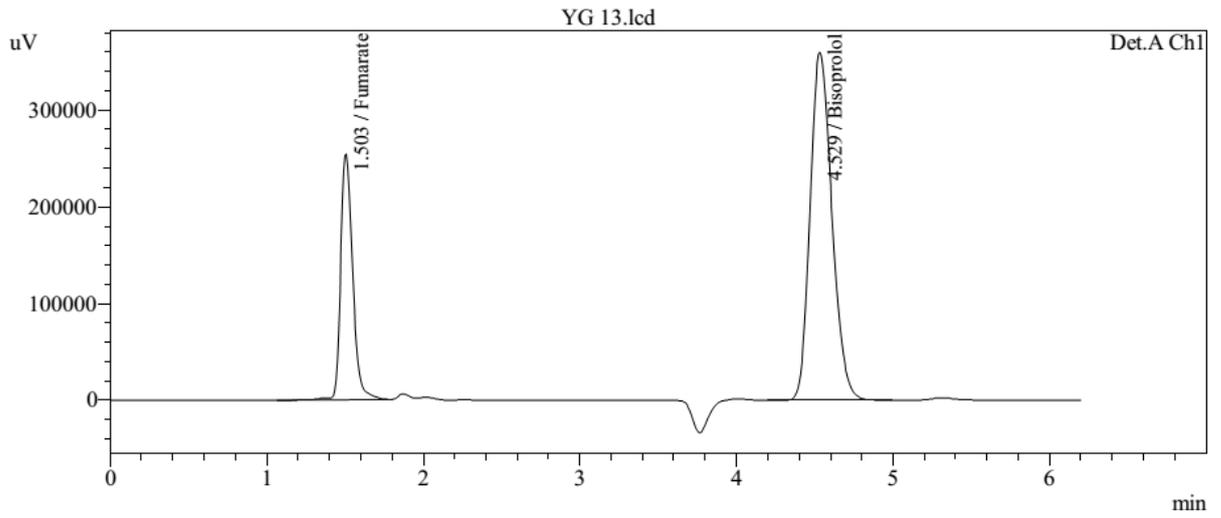


 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



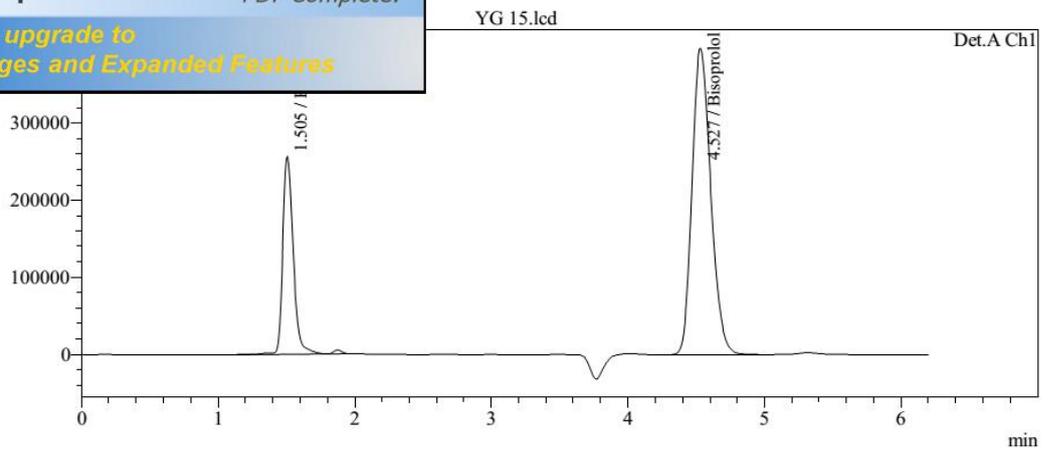


# Annexe III



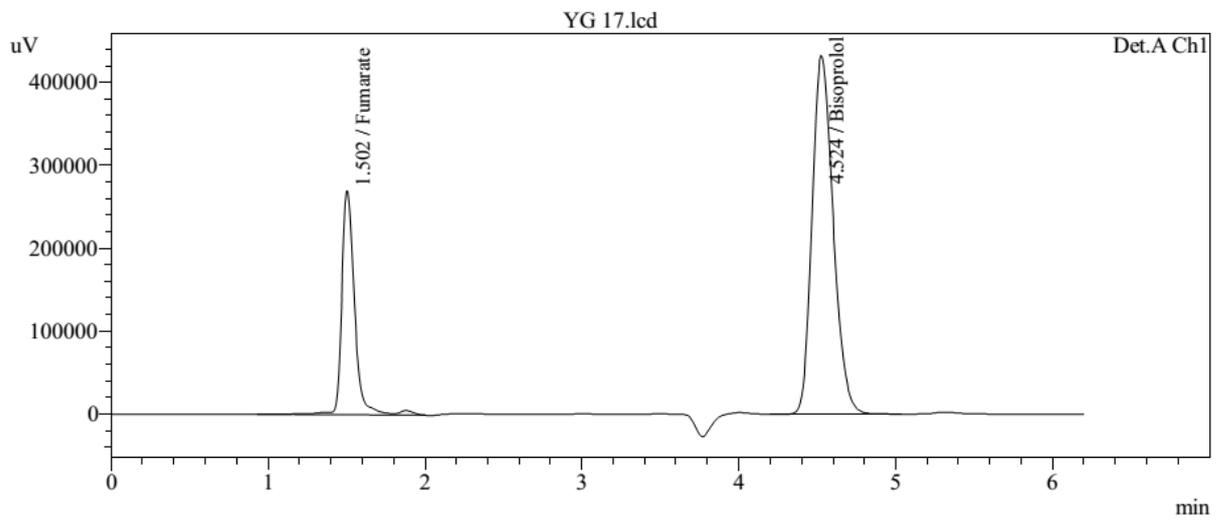
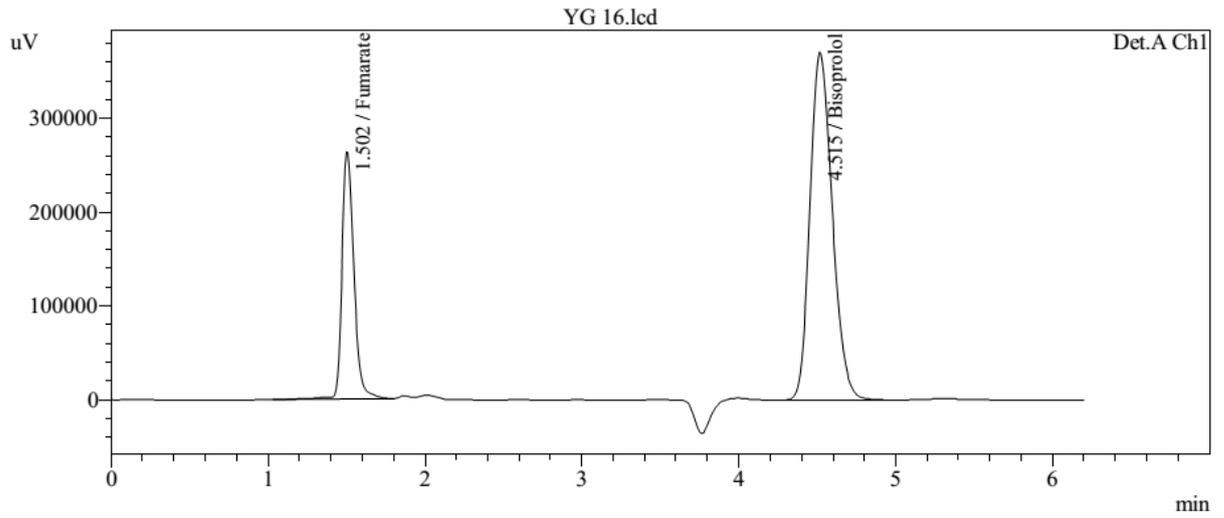
 *Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





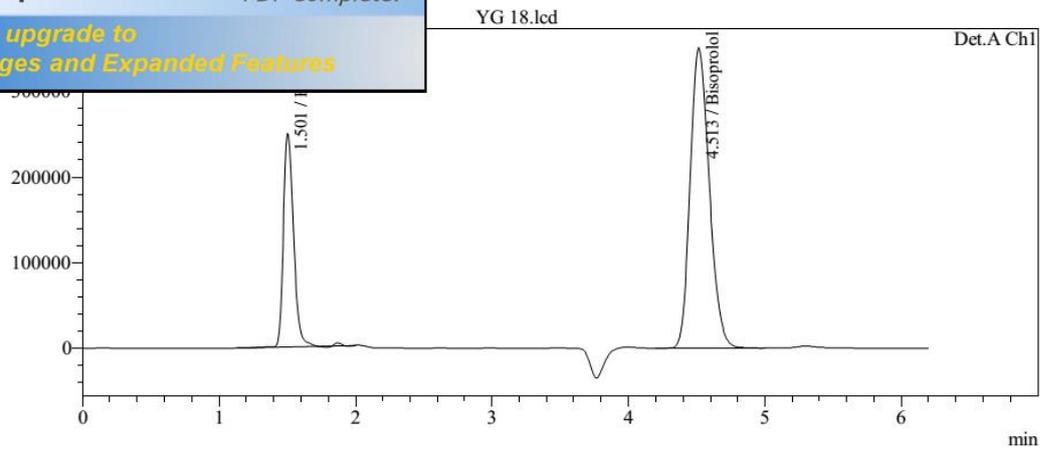
# Annexe III



 **PDF Complete**

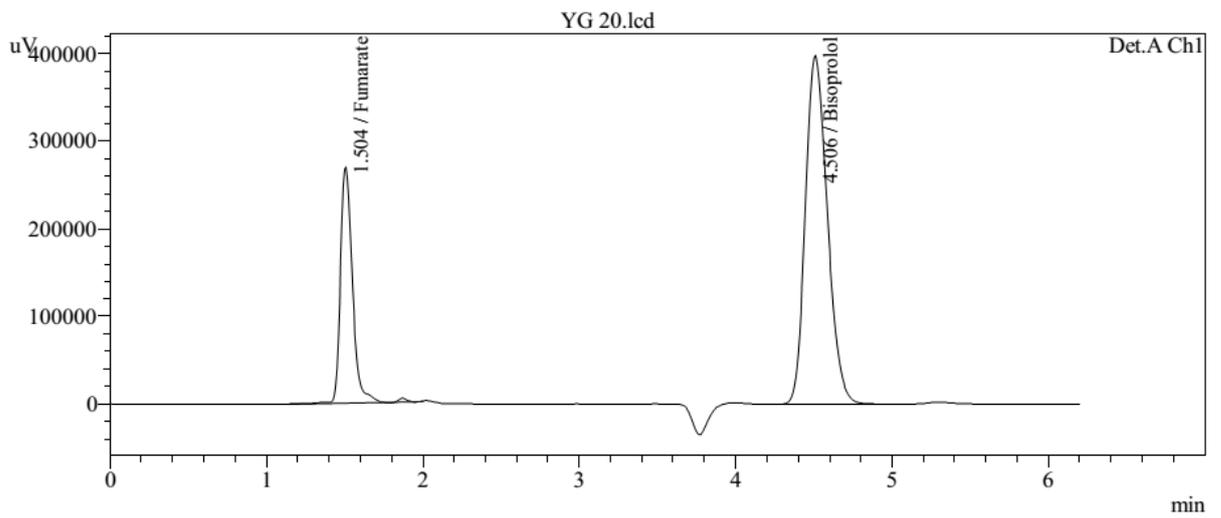
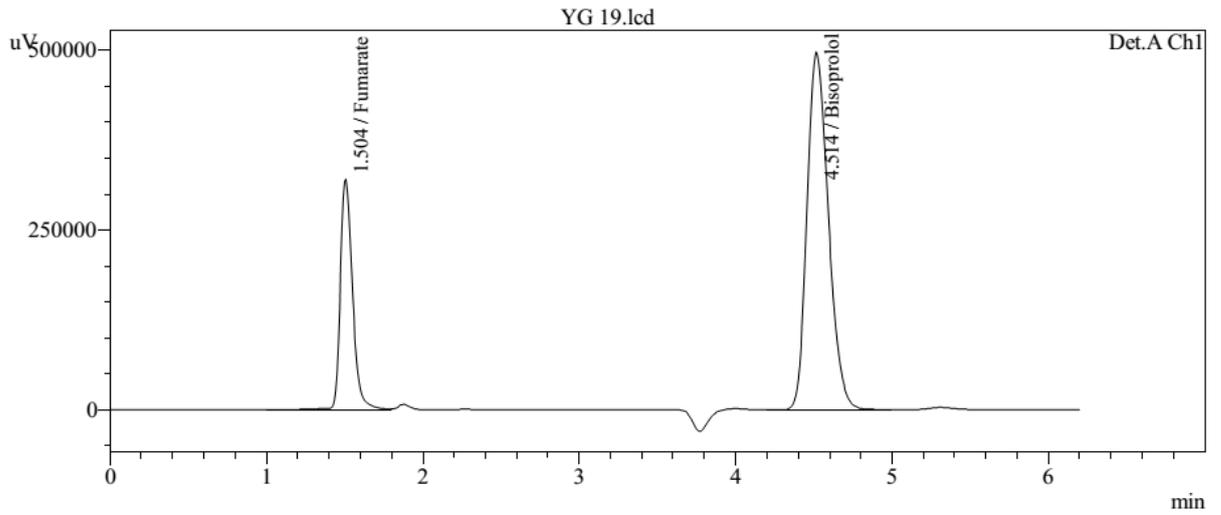
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





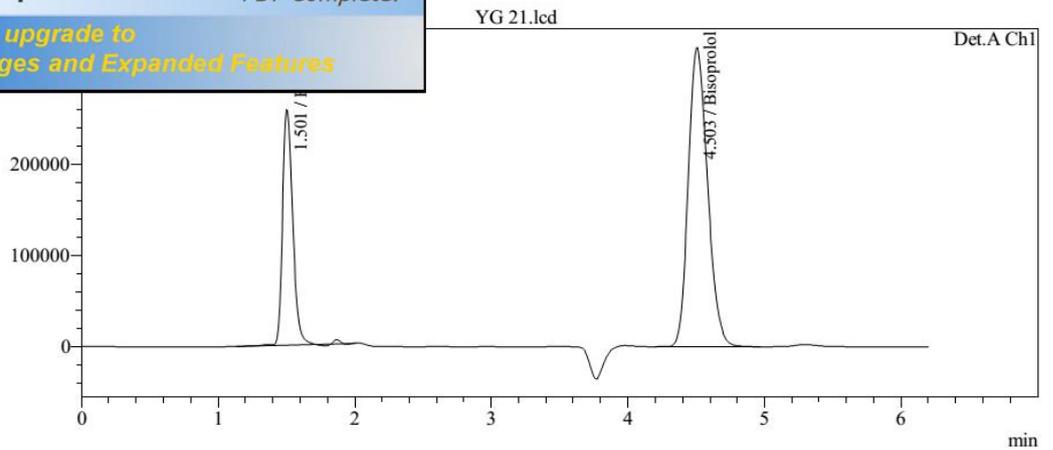
# Annexe III



 **PDF Complete**

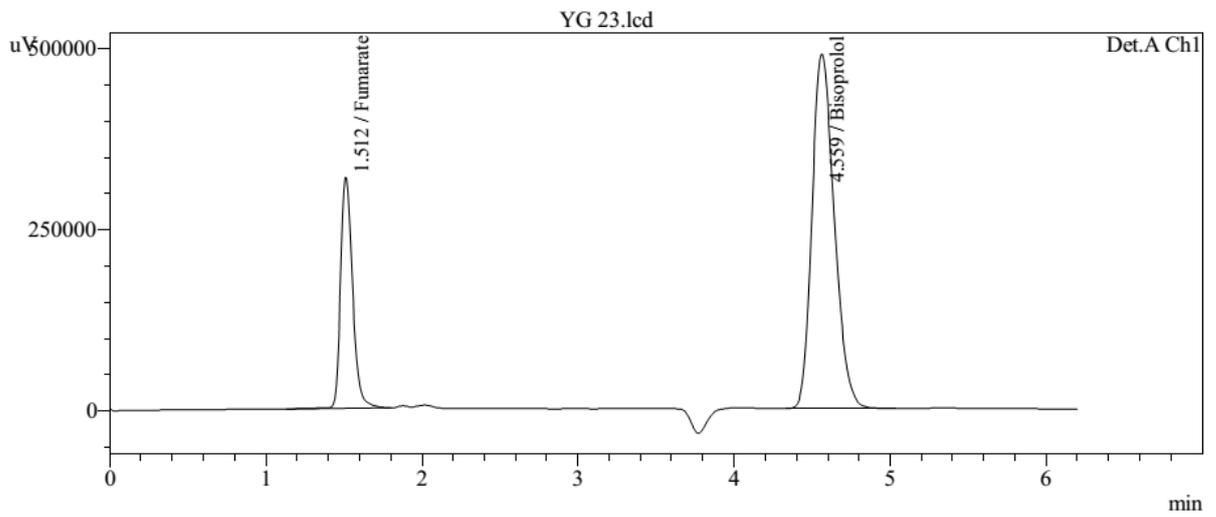
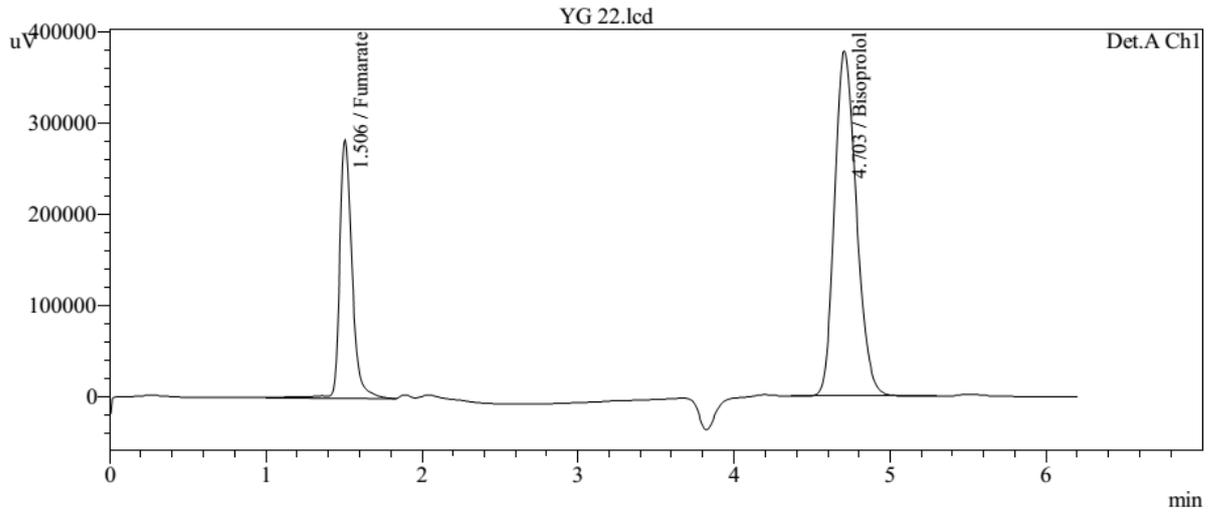
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





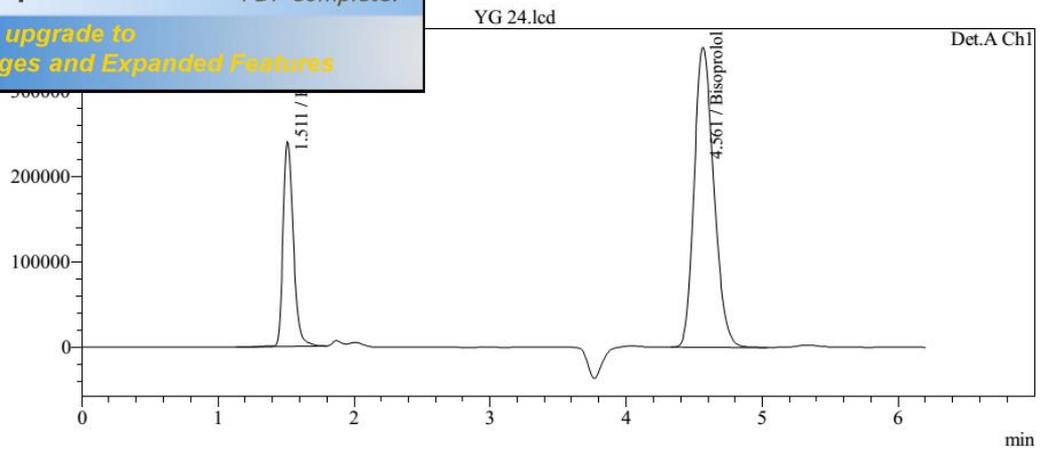
# Annexe III



 **PDF Complete**

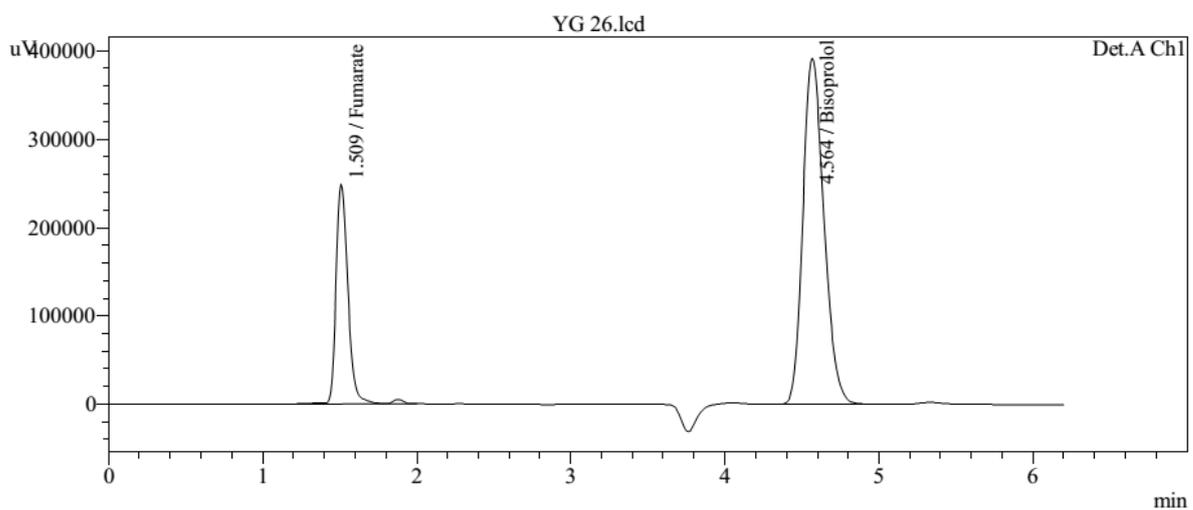
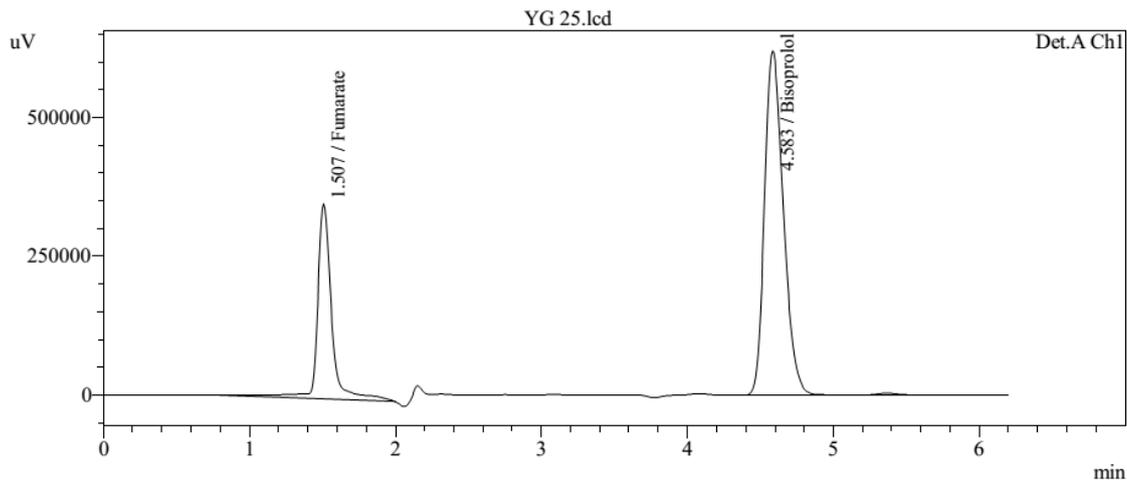
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





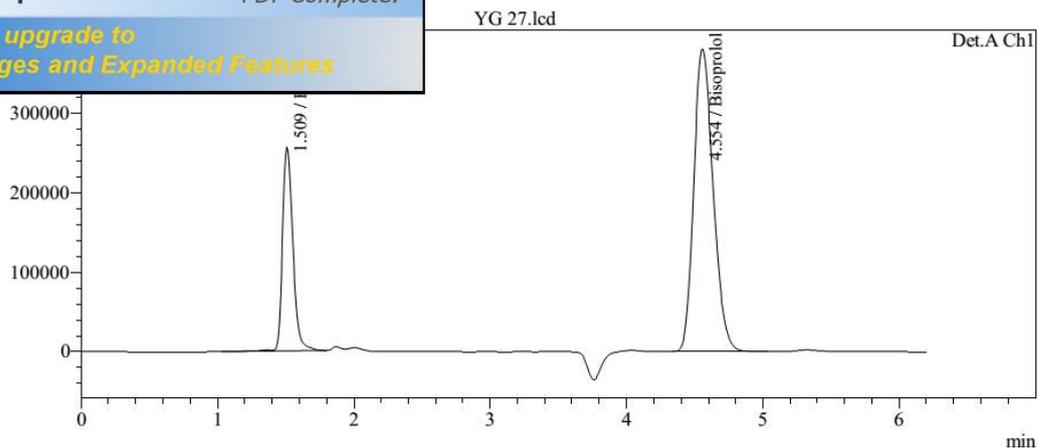
# Annexe III



 **PDF Complete**

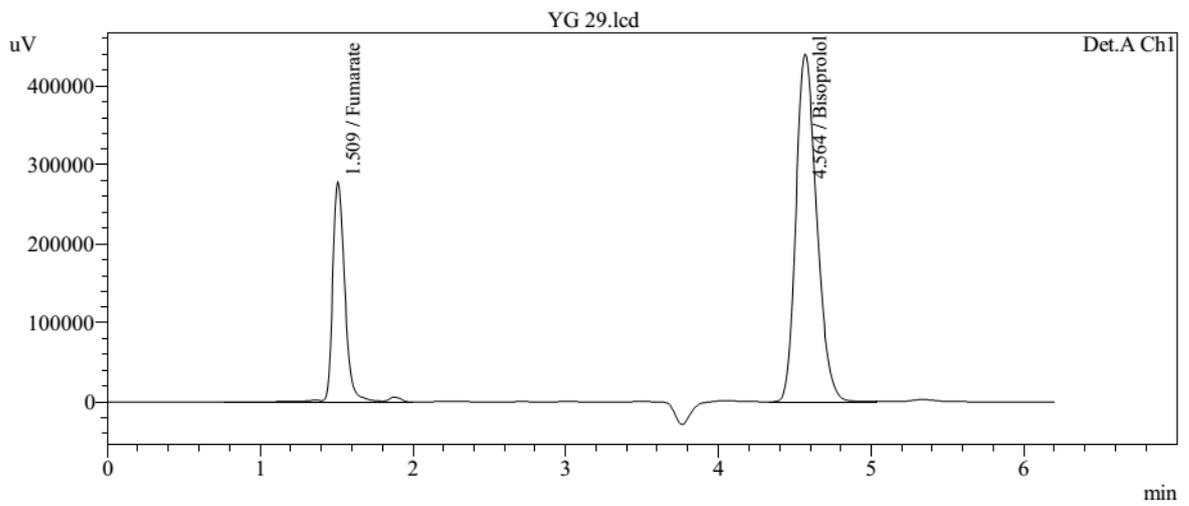
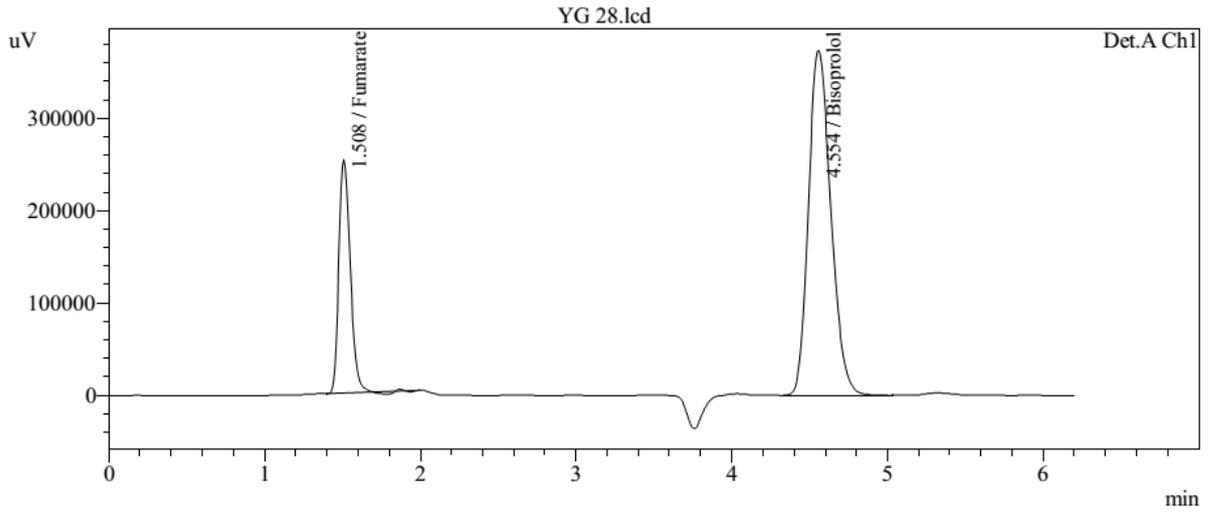
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





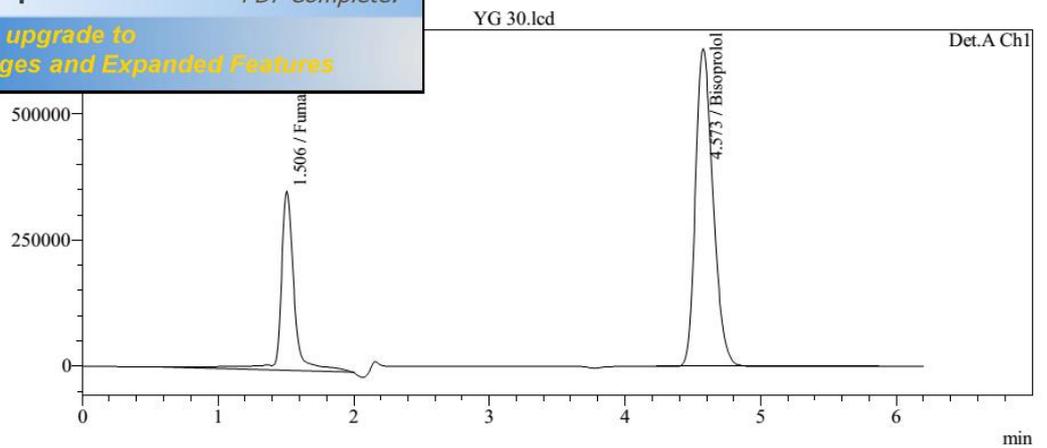
# Annexe III



**PDF Complete**

Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

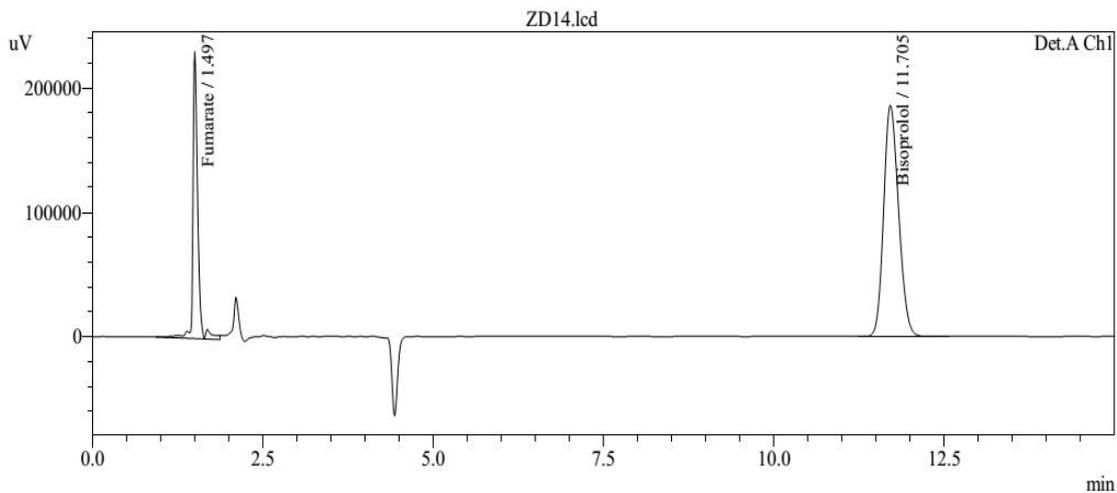
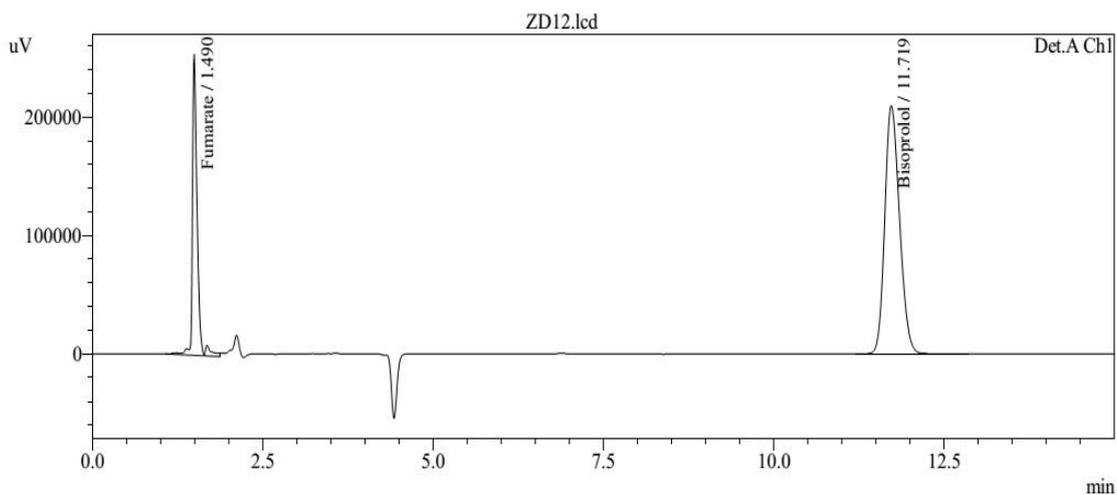
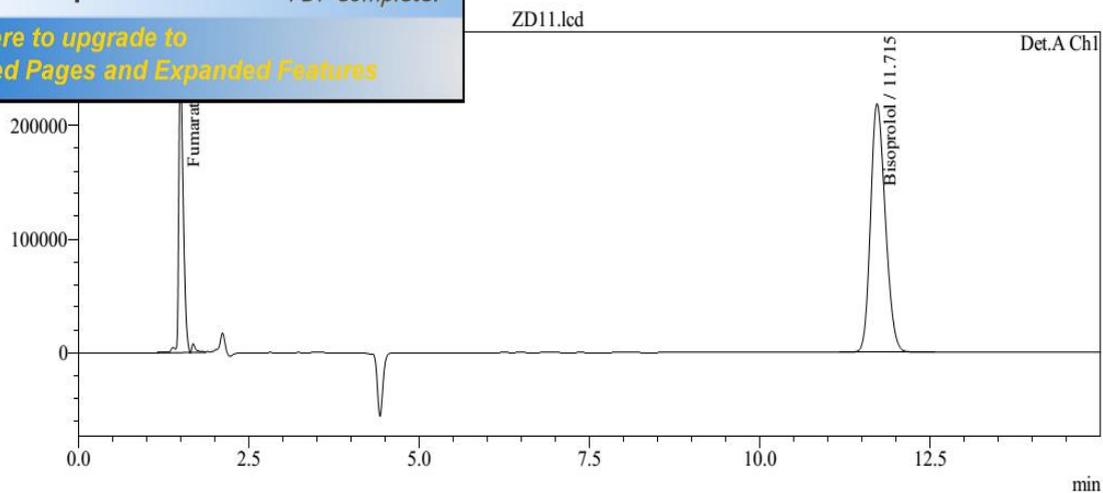




## Annexe III

### 1.4.3. Les demi-comprimés de générique Z

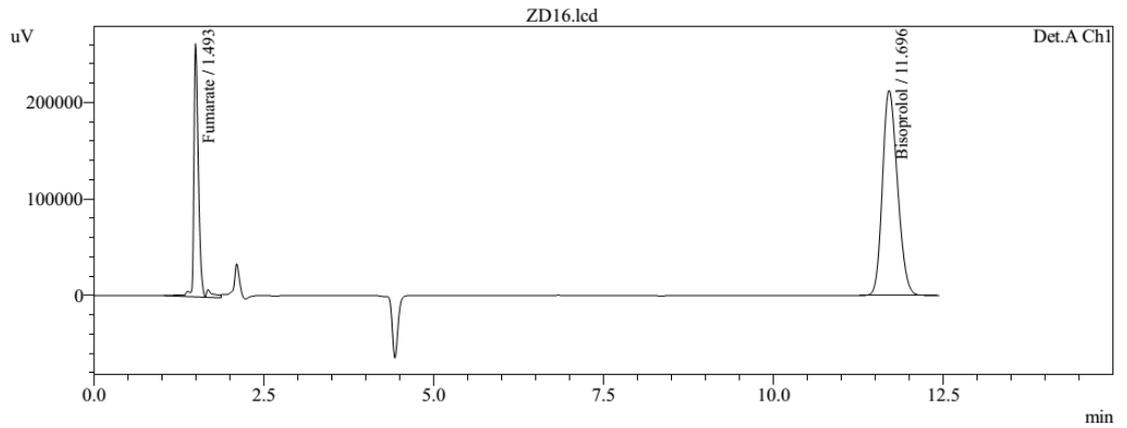
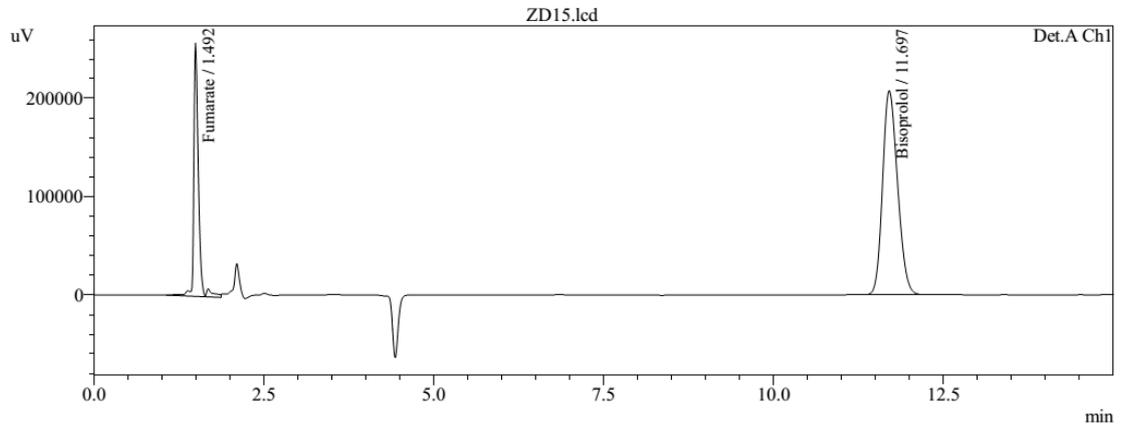
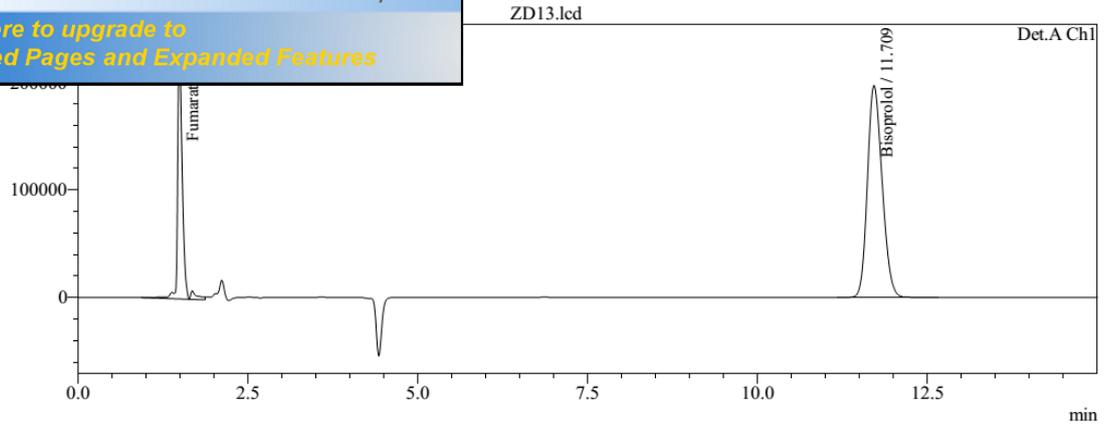
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

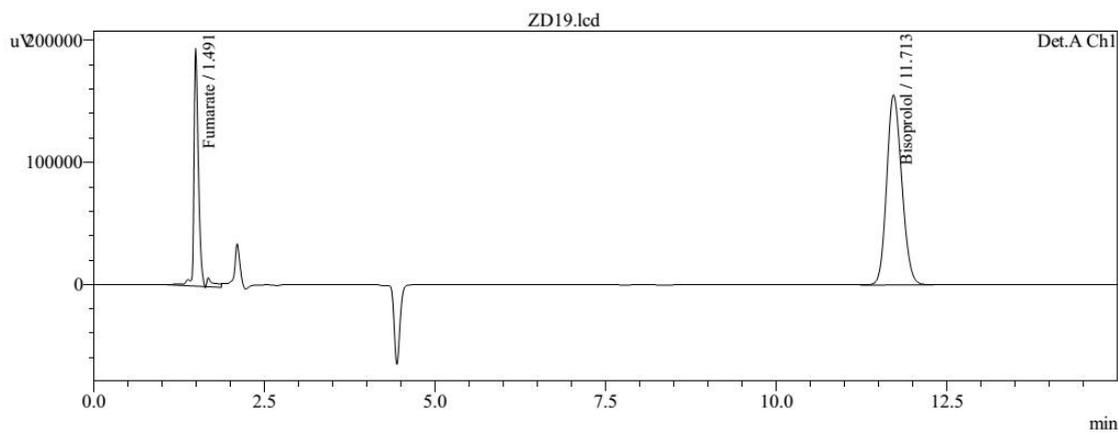
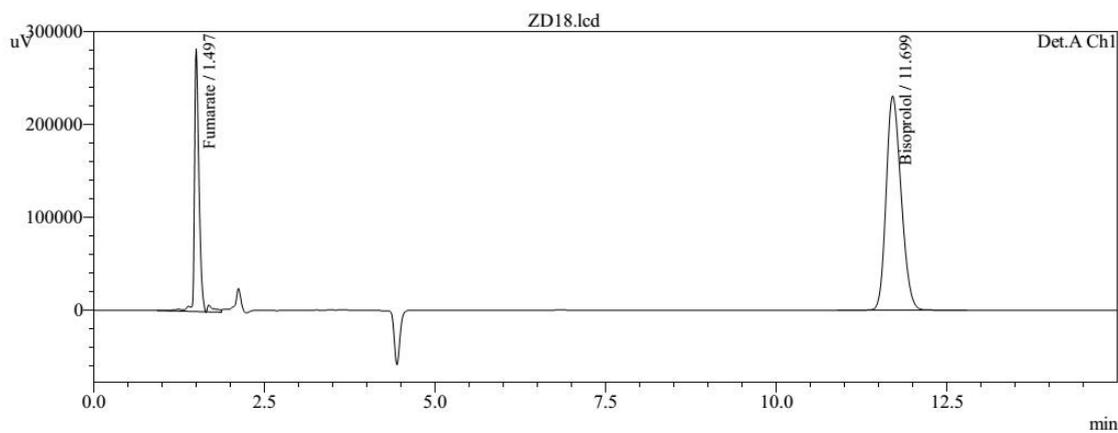
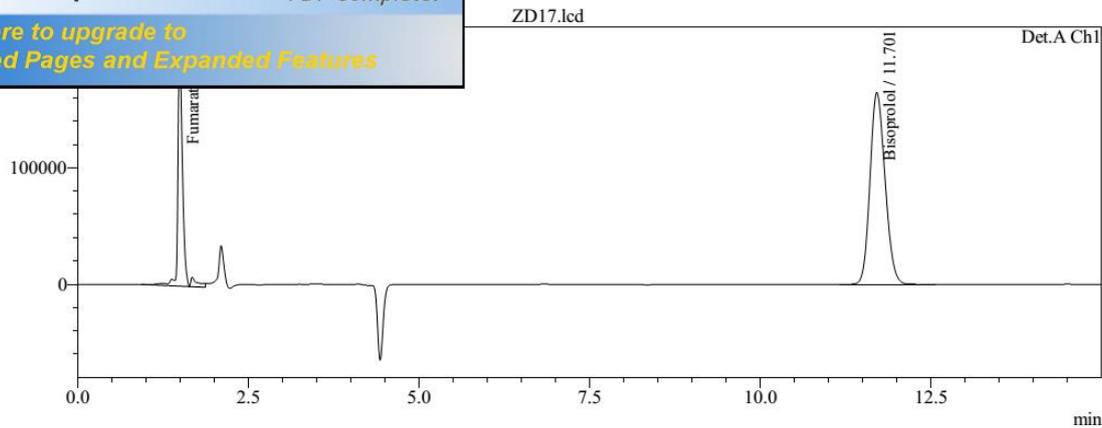
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

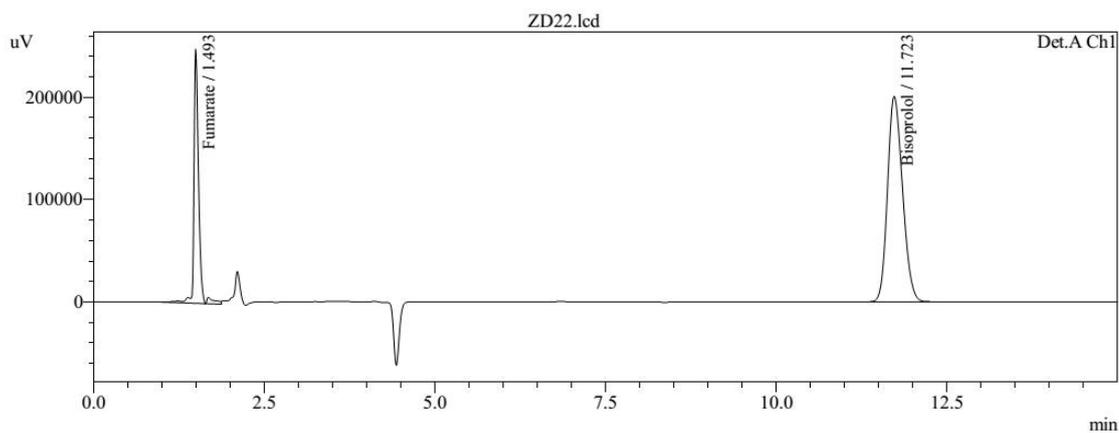
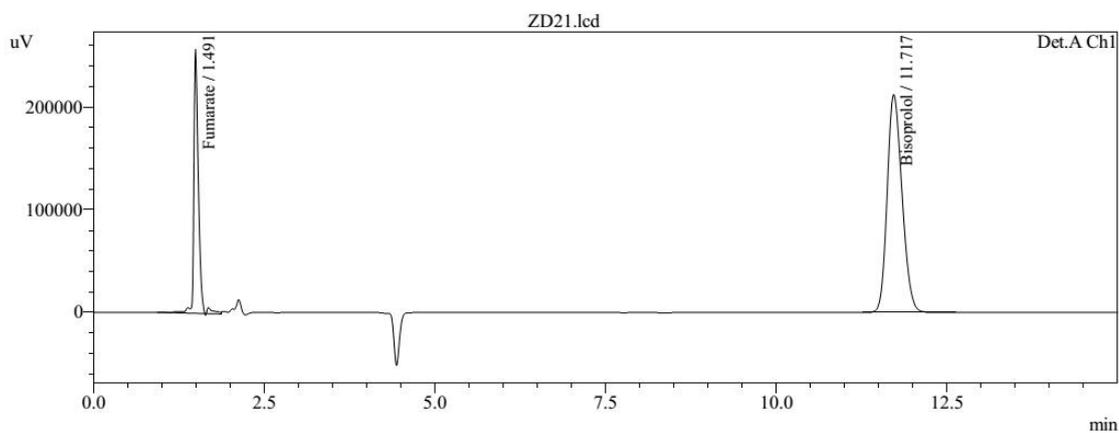
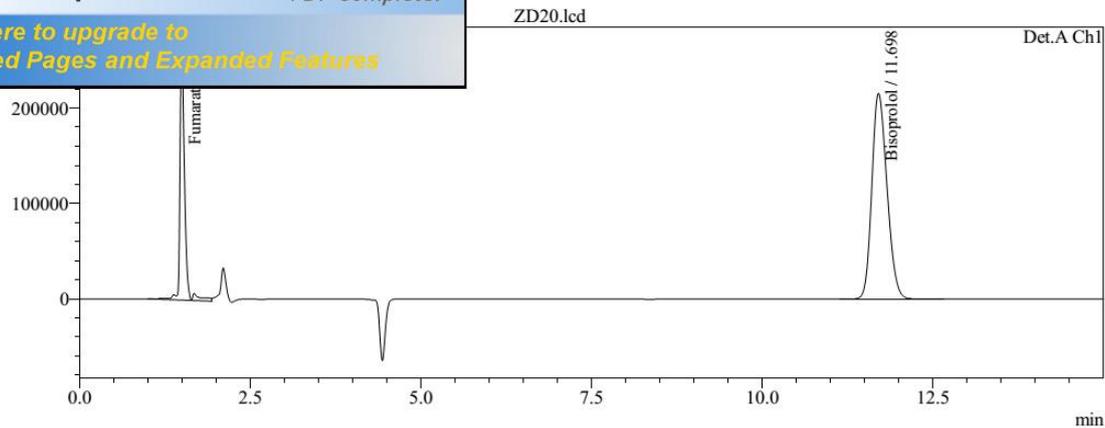
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

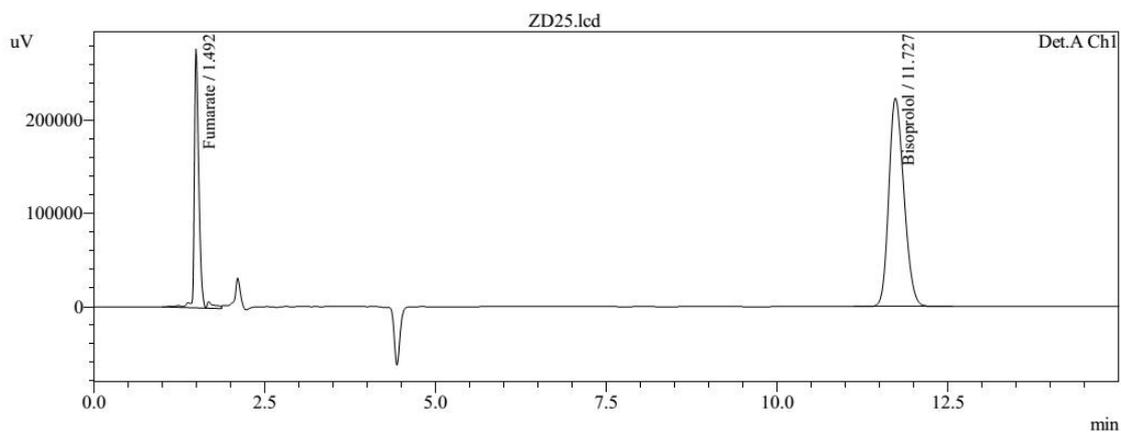
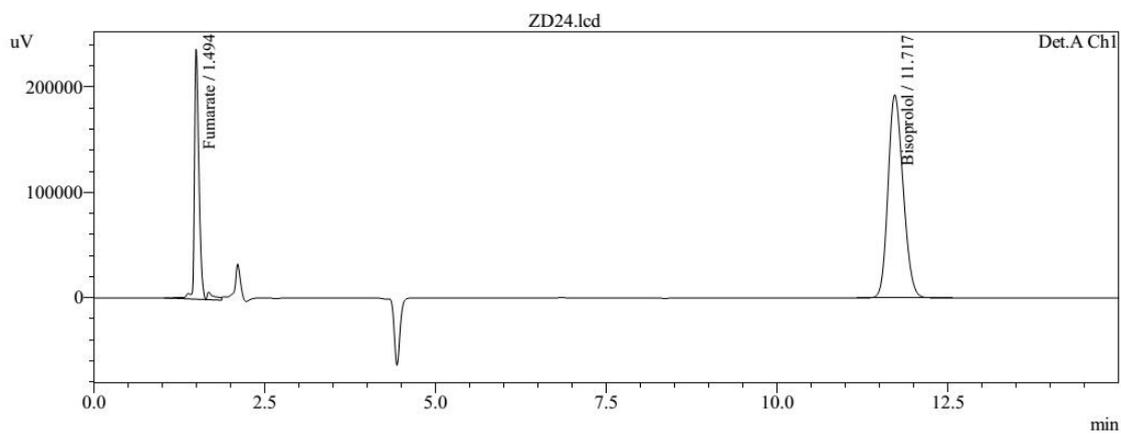
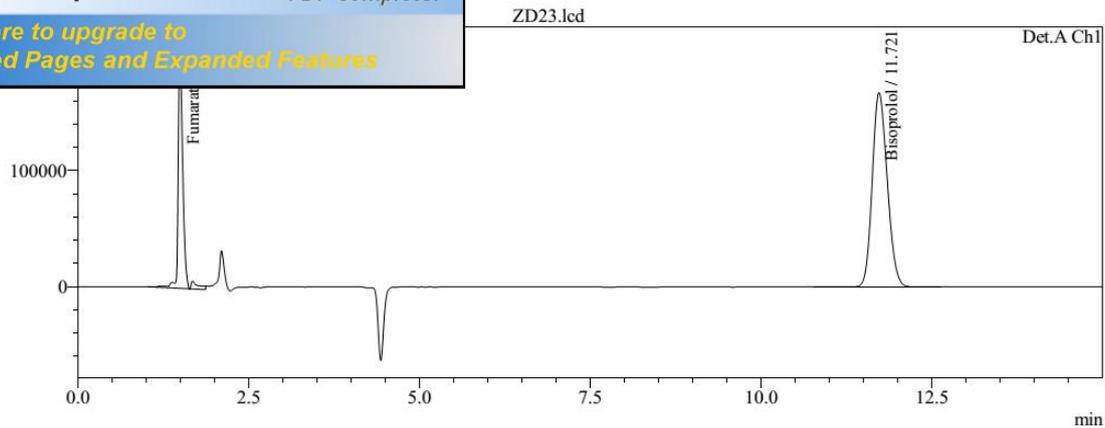
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III

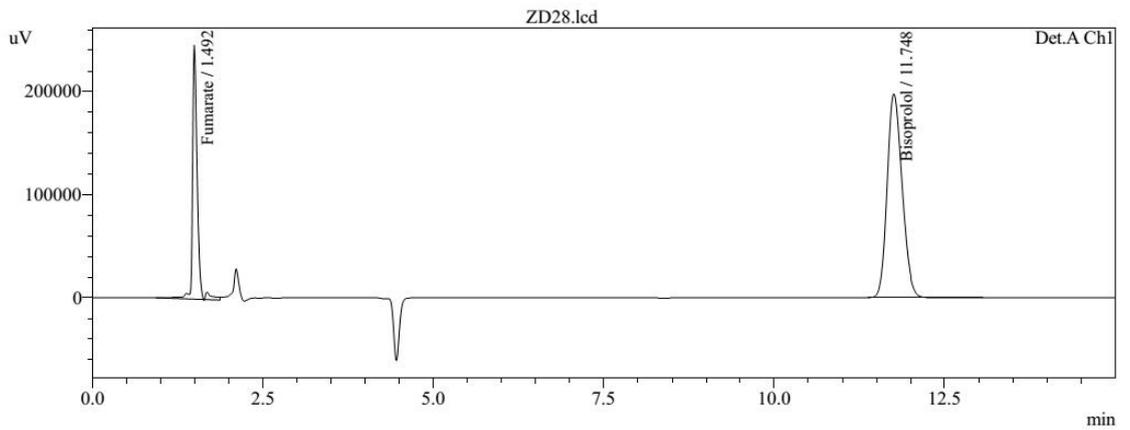
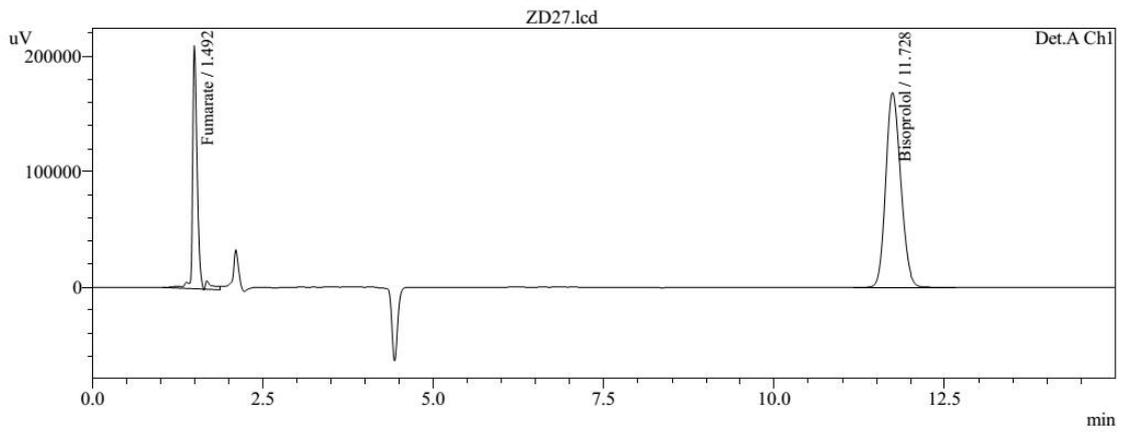
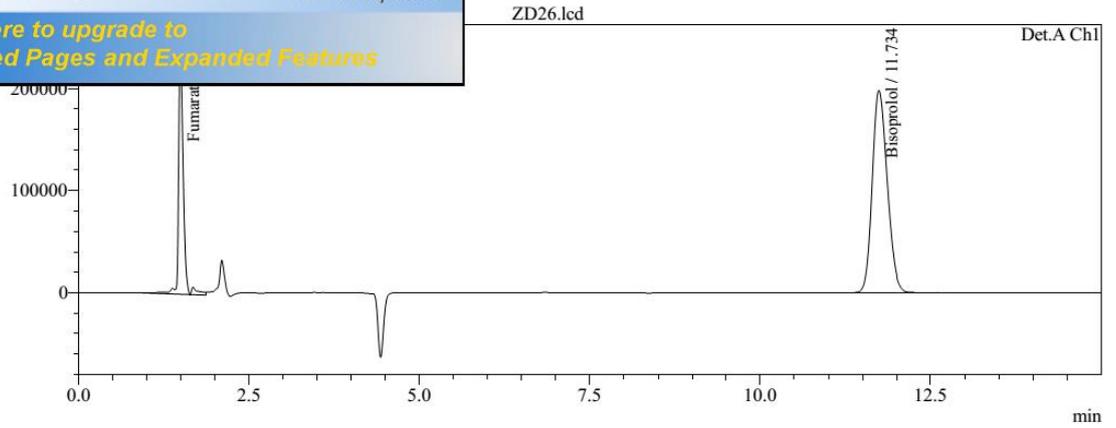
 **PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





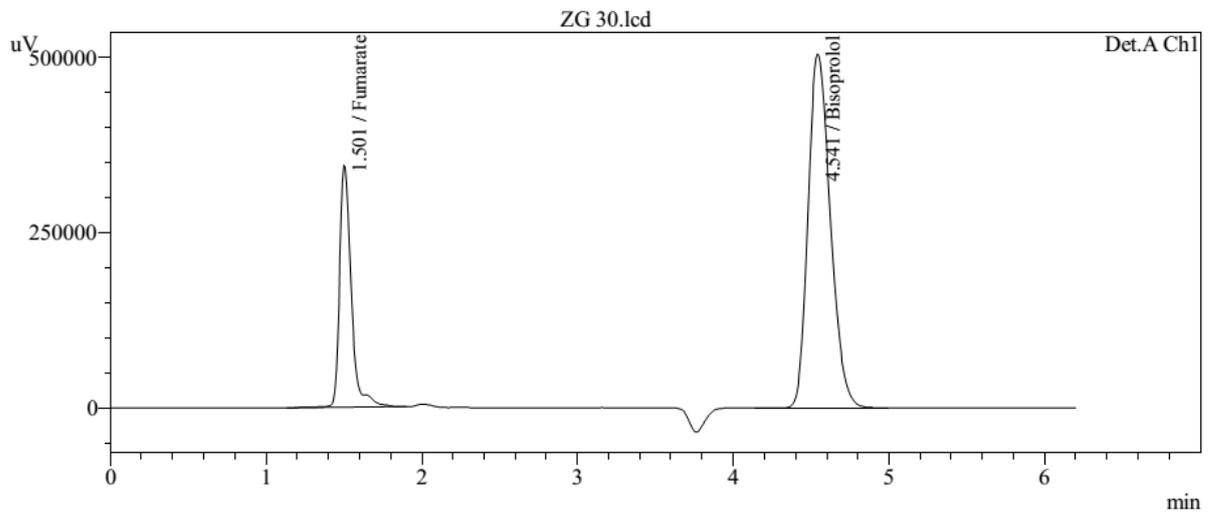
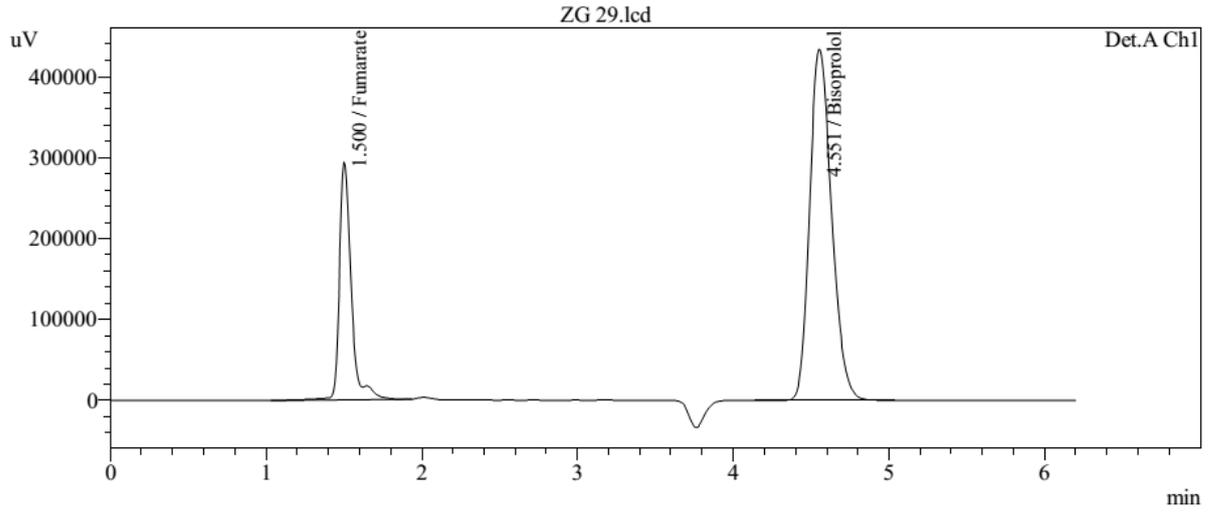
# Annexe III

**PDF Complete**  
Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.  
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





# Annexe III



## **Résumé**

La précision de la sécabilité des comprimés de trois génériques de Bisoprolol Fumarate a été étudiée par l'analyse des variations de masse et de teneur en principe actif des comprimés entiers et des demi-comprimés.

L'uniformité de la masse a été menée par la pesée de 10 comprimés entiers et de 30 paires de demi-comprimés de chaque générique. Le principe actif a été dosé dans les mêmes unités par une méthode HPLC utilisant une phase mobile composée d'acétonitrile, d'eau purifiée, de triéthylamine, d'acide phosphorique, et d'un tampon d'hydroxyde de potassium. Le diluant consiste en un mélange d'eau purifiée et d'acétonitrile.

L'étude a mis en évidence des variations significatives des masses et des teneurs en principe actif dans les comprimés entiers et les demi-comprimés.

L'étude n'a pas mis en évidence de corrélation forte entre les variations de masse et de teneur en principe actif à l'exception d'un générique.

## **Abstract**

The splitting accuracy of tablets of three generics of Bisoprolol Fumarate was investigated by studying the mass and dose uniformity of whole tablets and tablet halves.

The mass uniformity study was carried out by weighing 10 whole tablets and 30 pairs of tablet halves from each generic. The active ingredient was assayed in the same units by an HPLC method using a mobile phase consisting of acetonitrile, purified water, triethylamine, phosphoric acid and a potassium hydroxide buffer. The diluent consisting of purified water and acetonitrile. A Shimadzu C18 column was used.

The study highlighted significant mass variations in the mass and active ingredient dose in the tablets and tablet halves.

The study found no strong correlation between the mass and dose of the tablets except in one generic.